UNIVERSITÉ DE STRASBOURG - FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1944-1945 — N° 385 —

Sur quelques Synthèses d'Hydantoïnes amino-substituées ou alcoyloxysubstituées

THÈSE

Présentée & soutenue publiquement le 28 juin 1945

devant la

Faculté de Pharmacie de Strasbourg

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

PAR

Jean FERRAND

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse { MM. VOLMAR, *Professeur*, *Président*
CORDIER, *Professeur*
DUQUENOIS, *Professeur* } Juges
GAUTHIER, *Professeur*

PARIS

JOUVE & C^ie^, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

Nom du Candidat : **FERRAND.**

Prénom : **Jean.**

Date de la soutenance : 28 juin 1945.

Numéro d'ordre : 385.

FERRAND (Jean). — Sur quelques synthèses d'hydantoïnes amino-substituées ou alcoyloxysubstituées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1945, in-8°, 68 p.

Th. Pharm. Strasbourg, 1945. N° 385.

FERRAND (Jean). — Sur quelques synthèses d'hydantoïnes amino-substituées ou alcoyloxysubstituées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1945, in-8°, 68 p.

Th. Pharm. Strasbourg, 1945. N° 385.

FERRAND (Jean). — Sur quelques synthèses d'hydantoïnes amino-substituées ou alcoyloxysubstituées. — *Paris*, Jouve et C^ie^, édit., 1945, in-8°, 68 p.

Th. Pharm. Strasbourg, 1945. N° 385.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG - FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1944-1945 N° 385

Sur quelques Synthèses d'Hydantoïnes amino-substituées ou alcoyloxysubstituées

THÈSE

Présentée & soutenue publiquement le 28 juin 1945

devant la

Faculté de Pharmacie de Strasbourg

pour obtenir le grade de **Docteur de l'Université**

(Mention Pharmacie)

PAR

Jean FERRAND

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse { MM. VOLMAR, *Professeur*, *Président*; CORDIER, *Professeur*; DUQUENOIS, *Professeur*; GAUTHIER, *Professeur* } Juges

PARIS

JOUVE & C^ie^, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM A. SARTORY, *Doyen*, C.✲, I.◐, C.⚷
VOLMAR, *Assesseur*, ✲, I.◐
MARANDON, *Secrétaire*, ✲, ⚷, ⚷, ◐

PROFESSEURS

MM	A. SARTORY, C.✲, I.◐, C⚷	Bactériologie
	VOLMAR, ✲, I.◐	Chimie organique
	GUILLAUME, O.✲, ⚷, I.◐, O.⚷	Pharmacie galénique
	LAPP, I.◐	Chimie analytique
	CORDIER, I.◐	Pharmacie chimique
	R. SARTORY, ◐, O.⚷	Matière médicale
	DUQUENOIS	Toxicologie
	N.	Botanique

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY	Hygiène
	VOLMAR	Chimie minérale
	GUILLAUME	Zoologie
	LAPP	Physique
	BASTIAN	Législation et Déontologie
	CORDIER	Chimie biologique
	R. SARTORY	Cryptogamie
	N.	Pharmacodynamie
	N.	Hydrologie

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✲, ⚷, I.◐	Chimie pharmaceutique
	HASSELMANN	Chimie et Physique
	JÆGER	Histoire naturelle
	LEDOUX, ✲	Parasitologie
	MEYER	Bactériologie

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMIEN GAUTHIER

Professeur de Chimie à l'Ecole de plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Hommage de ma profonde reconnaissance et de respectueux attachement.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES VOLMAR

Professeur de Chimie générale
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Hommage de ma sincère gratitude.

A MES EXAMINATEURS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORDIER

Professeur de Pharmacie chimique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUQUENOIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Respectueux hommages.

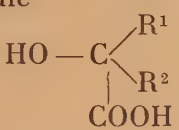
Sur quelques Synthèses d'Hydantoïnes amino-substituées ou alcoyloxysubstituées

INTRODUCTION

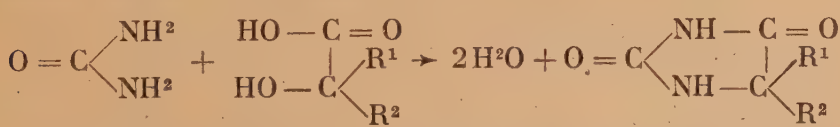
Parmi les hypnotiques dont dispose l'arsenal pharmaceutique, les uréides à chaîne cyclique et notamment ceux qui dérivent de la malonylurée sont d'une importance notoire en raison des applications étendues qu'ils ont pu recevoir en thérapeutique.

Mais à côté de ces corps simplement uréides, il existe tout un groupe de composés, à la fois uréines et uréides qui peuvent être considérés comme les produits de la condensation de l'urée et d'un α acide alcool avec élimination de 2 molécules d'eau : ce sont les hydantoïnes.

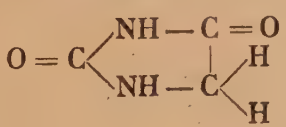
Si, d'une façon tout à fait générale, nous représentons un α acide alcool par la formule



Dans laquelle R^1 et R^2 peuvent figurer aussi bien H qu'un alcoyle ou un aryle, on conçoit qu'entre cet oxy-acide et l'urée puisse s'exercer la réaction suivante :



Le terme le plus simple de ce groupe des hydantoïnes est celui dans lequel $R^1 = R^2 = H$ et dont la formule devient par suite :



C'est l'hydantoïne proprement dite qui correspond à l'acide glycolique HOOC — CH^2OH qui est lui-même le plus simple des acides α alcools.

Tous les autres termes du groupe peuvent être considérés comme des dérivés mono ou disubstitués de ce premier terme par remplacement dans CH^2 d'un seul ou des 2 atomes d'hydrogène par des radicaux alcoyles ou aryles.

De même l'hydantoïne peut donner naissance à des dérivés de substitution sur l'azote. Ces dérivés sont différents suivant que le support est le groupe NH compris entre les 2 C = O ou celui compris entre CO et NH^2.

Nous voyons ainsi qu'il existe 3 isomères monosubstitués de l'hydantoïne. On a tenté de les désigner sous le nom de :

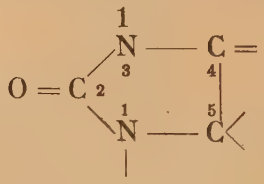
Dérivés C substitués et alors la position est nettement définie.

Dérivés N substitués et dans ces conditions il fallait préciser la position de l'azote. On pensa les nommer.

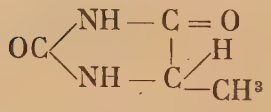
Dérivés C substitués.
Dérivés N α ou β substitués.

Toutes ces dénominations prêtent à confusion.

Bouveault (1) considère les hydantoïnes comme des dérivés de l'Imidazole ou du Pyrazole et propose la numérotation suivante :

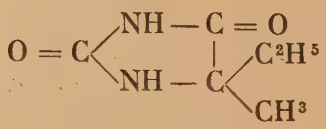


Les hydantoïnes.



I

et

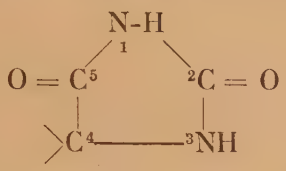


II

peuvent respectivement être nommées :

I Méthyl 5 hydantoïne.
II Méthyl-Ethyl 5-5 hydantoïne.

Cependant il faut considérer que dans le cycle de l'hydantoïne un azote occupe une place spéciale, c'est celui compris entre les 2 groupements : C = O aussi Wahl (2) propose-t-il d'adopter une nomenclature dans laquelle cet azote est désigné par le numéro 1. Les autres atomes étant numérotés de 1 à 5 dans l'ordre suivant :



Dans ce cas les hydantoïnes précédentes portent respectivement la désignation suivante :

I Méthyl 4 hydantoïne.
II Méthyl-Ethyl 4-4 hydantoïne.

Avant que de présenter nos travaux personnels rappelons brièvement les études antérieures ayant un rapport direct ou indirect avec le sujet que nous traitons. Les auteurs qui ont synthétisé, soit l'hydantoïne, soit des dérivés ont eu des points de départ différents et souvent fort éloignés les uns des autres.

HISTORIQUE DES SYNTHÈSES

Parmi les méthodes les plus anciennes de préparation des hydantoïnes nous signalerons d'abord les travaux exécutés sur l'allantoïne. Ce composé naturel, traité par hydrogénation, donne l'acide hydantoïque qui, par perte d'H^2O, donne l'hydantoïne.

Strecker et Reinecke (3) en traitant par l'amalgame de Na une solution d'allantoïne faiblement acidulée, obtiennent un nouveau corps répondant à la formule brute $C^4H^6N^4O^2$; ce nouveau composé, traité à l'ébullition par $Ba(OH)^2$ est détruit, en même temps qu'on observe un dégagement de NH^3 et un précipité de CO^3Ba. Il reste alors en solution un sel de Ba dont l'acide, après précipitation du baryum par SO^4H^2 est obtenu sous forme de cristaux incolores transparents, à peine solubles dans l'eau froide. Les auteurs nomment cet acide « Acide glycolurique » ; il peut être considéré comme de l'acide oxalurique dans lequel le radical de l'acide oxalique est remplacé par celui de l'acide glycolique.

$$\text{oxalique } \left.\begin{matrix} CO \\ C^2O^2 \\ H^4 \end{matrix}\right\} N^2O \; ; \; \text{glycolurique } \left.\begin{matrix} CO \\ C^2H^2O \\ H^4 \end{matrix}\right\} N^2O$$

Dans cette transformation de l'allantoïne, il y aurait fixation d'eau et élimination d'urée, qui, par décomposition ultérieure, se scinde en CO^2 et NH^3

$$NH^3\,C^4H^6N^4O^3 = C^4H^6N^4O^2 + 2\,H^2O \rightarrow C^3H^6N^2O^3 + CH^4N^2O$$

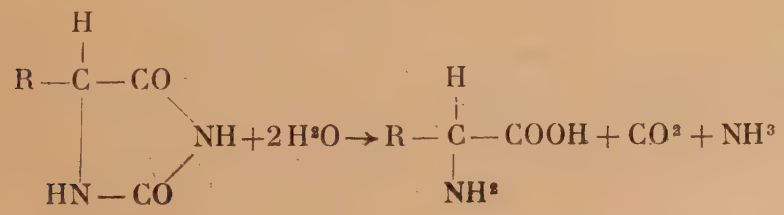
Reinecke (4) traite une solution d'allantoïne faite dans 30 fois son volume d'eau et en milieu maintenu toujours acide par SO^4H^2, par l'amalgame de Na renfermant au plus 1 % de Na. Il obtient par refroidissement des cristaux octaédriques de composition $C^4H^6N^4O^2$ L'auteur appelle ce composé glycolurile. Traité par les alcalis, il donne de l'acide glycolurique $C^3H^6N^2O^3$.

De même Bayer (5) avait lui aussi obtenu le glycolurile par action de IH sur l'allantoïne, mais dans ce cas on ne peut l'isoler et on a seulement son produit de dédoublement (hydrolyse en milieu acide) et Bayer, de ce fait, obtient l'acide hydantoïque, qui a été reconnu identique à l'acide glycolurique obtenu par Strecker et Reinecke (Herzog). Il y a probablement aussi identité de ces 2 acides avec celui obtenu par Heintz (6) en condensant l'urée sur le glycocolle et décrit sous le nom d'oxacétylurée. Cet auteur opérait par chauffage à 120°, 125°, du glycocolle, avec un léger excès d'urée, reprenait par l'alcool, évaporait le solvant et convertissait le résidu sirupeux en sel de Ba très soluble et précipitable par l'alcool.

D'autres méthodes ont été aussi employées pour obtenir cet acide ; nous rappellerons qu'on le prépare, soit en chauffant un mélange d'urée et d'acide aminé (Heintz), soit en faisant réagir ces deux substances en milieu aqueux en présence de Ba $(OH)^2$, Baumann et Hoppe-Seyler (7), Griess (8), Wislicenus (9).

Son éther éthylique a été préparé par Harries et Weiss (10) faisant agir CONK sur le chlorure de glycocollate d'éthyle.

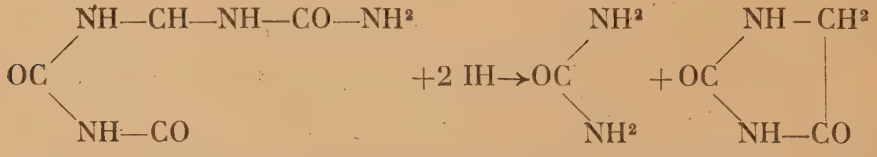
Toutes ces méthodes rapidement passées en revue nous donnent un aperçu des divers termes qui ont servi à préparer cet acide. Nous signalerons encore la méthode d'Herzog (11) qui prépare cet acide par ébullition du sel obtenu en traitant l'hydantoïne par l'eau de baryte. Cette dernière méthode nous montre que si les hydantoïnes s'hydrolisent facilement en donnant de l'acide hydantoïque, il doit être possible en faisant perdre H^2O à cet acide d'arriver aux hydantoïnes. C'est une des premières méthodes d'obtention de ces corps. Urech (12), Heintz (13) ont employé la même méthode. Ils constatèrent que si l'on prolonge l'ébullition et si l'on emploie un excès de réactif, la décomposition est plus profonde, il y a départ de CO^2 et NH^3 en même temps que se régénère l'acide aminé auquel s'attache l'hydantoïne



Si l'on a affaire à une hydantoïne l subsitutée, on a une aminé au lieu de $N-H^3$.

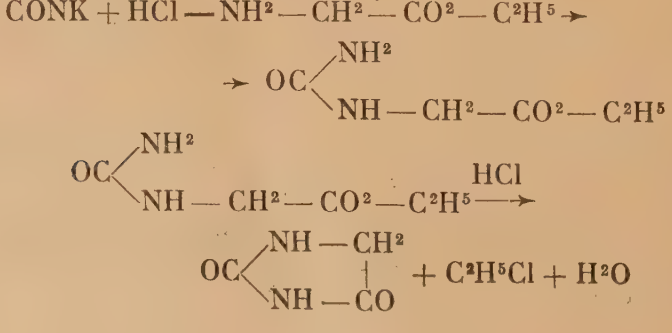
ClH et lH sous pression donnent le même dédoublement Mentschoukine (14), ceci prouve bien la constitution des hydantoïnes. Pinner et Spilker (14), Pinner et Lifschütz (16.).

Comme nous le constatons ces diverses méthodes étaient, en même temps que très compliquées, extrêmement laborieuses et si elles faisaient intervenir des composés bien connus comme l'allantoïne, elles procédaient par de nombreux intermédiaires et mettaient en jeu un grand nombre de réactions secondaires qui venaient fausser les résultats. Comme nous l'avons noté, en effet, certains auteurs ont obtenu chacun le même corps et ne s'en sont pas immédiatement aperçus puisque c'est Herzog qui en fit la constatation. Cependant l'hydantoïne proprement dit fut découverte par ce procédé par Baeyer (17) en réduisant l'allantoïne par lH



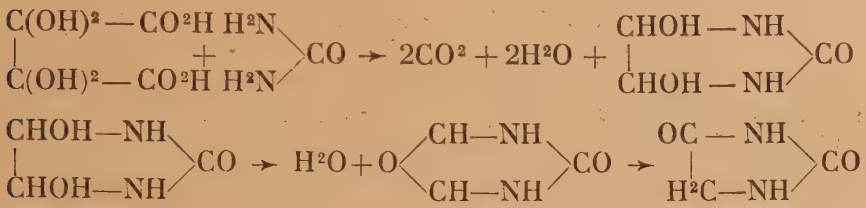
Le même auteur (18) a retrouvé ce corps en réduisant par lH l'acide alloxanique.

A côté de ces méthodes anciennes et peu commodes, Harries et Weiss (10) ont indiqué un mode de synthèse plus élégant ; ils partent de l'éther éthylique, de l'acide hydantoïque. Cet éther résulte de la condensation de CONK sur le chlorhydrate de glycocollate d'éthyle. Il suffit d'évaporer la solution aqueuse contenant l'hydantoate d'éthyle avec un léger excès d'HCl pour obtenir d'un coup l'hydantoïne très pure.

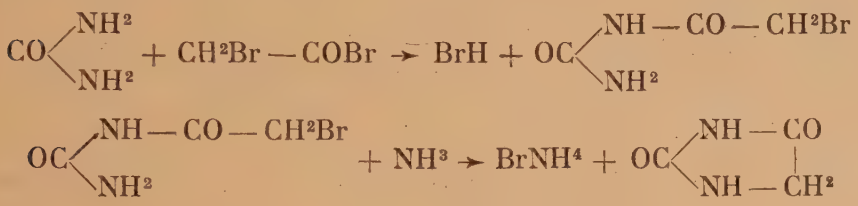


La solution chaude et aqueuse de cette hydantoïne, traitée par le nitrate d'Ag ammoniacal, donnera un précipité blanc du sel d'Ag de l'hydantoïne (Schulze et Barbier) (19).

Une autre synthèse fut découverte par Anschutz (20), cet auteur espérait obtenir l'acide urique par action de l'urée sur l'acide carboxy-tartronique ou dioxy-tartrique mais le produit de la réaction fut l'hydantoïne.



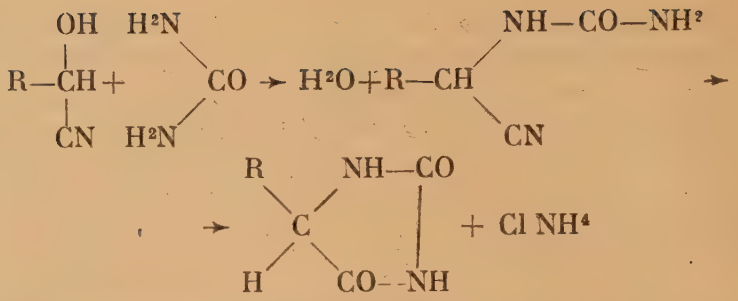
De même Lamirand (21) indique une préparation synthétique de l'hydantoïne en traitant l'uréide de l'acide bromacétique par NH^3 qui enlève un BrH.



Toutes ces méthodes de synthèse ne se rapportent qu'à l'hydantoïne proprement dite ; nous allons rappeler succintement les moyens d'obtention des hydantoïnes substituées et parmi celles-ci les composés où la substitution porte sur le carbone en 4. La plus simple de ces hydantoïnes est la méthyl 4 hydantoïne dont Lamirand (21) donne la préparation, par traitement de l'uréide de l'acide α bromo-lactique par NH^3.

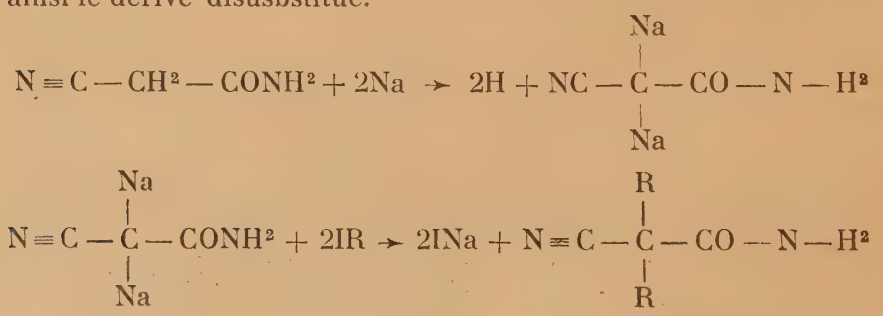
L'éthyl 4 hydantoïne peut être préparée par le procédé de Heintz en chauffant des quantités convenables d'éthyl glycocolle et d'urée.

Une méthode plus générale fut indiquée par Pinner (22) ; elle permet de se dispenser de passer par l'intermédiaire des acides aminés. Il suffit de condenser les cyanhydriques des aldéhydes grasses et aromatiques sur l'urée et de saponifier par HCl le nitrile formé.

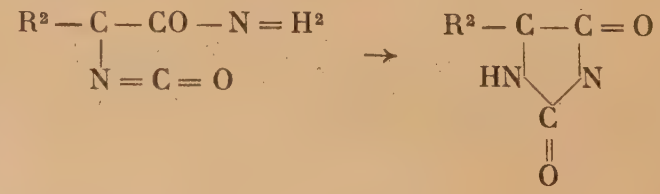


Dans un premier mémoire Pinner et Lifschutz (23) s'étaient mépris sur la véritable nature de ces composés et les avaient désignés sous le nom de métapyrazolones. Grimaux (24) montra que ces métapyrazolones étaient en réalité des hydantoïnes.

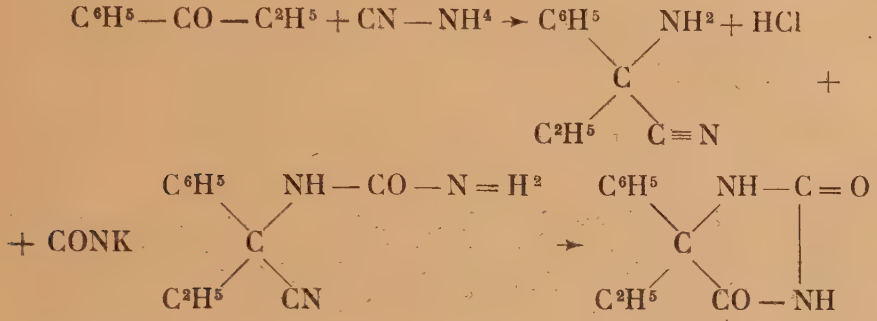
Mais les dérivés monosubstitués des hydantoïnes ne semblent jouir d'aucune propriété thérapeutique suffisante pour les faire utiliser ; seuls se trouvent employés les dérivés disubstitués en 4. Le procédé primitivement mis en pratique pour les obtenir était celui de Errera (25) mais il a l'inconvénient de remplacer les 2H de CH^2 par le même groupement. Cet auteur traite la cyanacétamide par Na puis les iodures alcooliques pour obtenir ainsi le dérivé disusbstitué.



C'est sur ce dérivé que l'auteur fait agir Br en solution alcaline et à chaud. Il est probable qu'il se forme en premier lieu un produit intermédiaire qui va ensuite subir une transposition moléculaire dans le sens suivant :

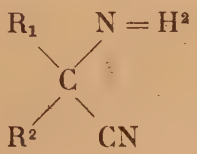


Un autre moyen de synthèse est celui décrit par Réad (26). Pour la phényl éthyl hydantoïne, le procédé consiste à partir de la phényl éthyl cétone que l'on traite par $C=N-NH^4$, puis par HCL + CONK ; il y a hydratation en milieu acide avec fermeture de la chaîne.

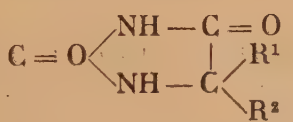


Enfin la méthode qui paraît être la plus avantageuse pour l'obtention des hydantoïnes substituées en position 4, surtout quand elles sont disubstituées, est celle qu'ont fait connaître, dans ces dernières années Bucherer et ses collaborateurs. Bucherer et Steiner (27), Bucherer et Leib (28).

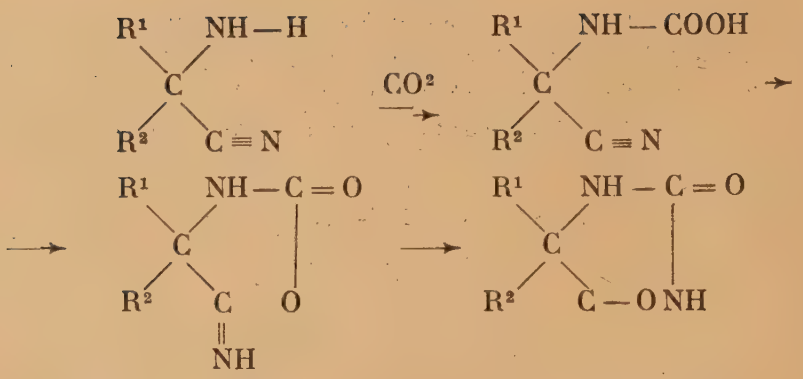
Elle consiste à traiter, au sein de l'eau un amino nitrile



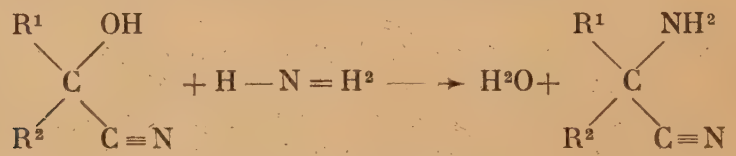
par du gaz carbonique, ce qui a pour effet de provoquer la transformation de ces corps en hydantoïne.



Les auteurs interprètent cette transformation par une fixation de CO^2 sur le groupe aminé et des transpositions moléculaires qui peuvent se schématiser de la façon suivante :



Or, on sait que les amino-nitriles du type ci-dessus sont commodes à obtenir par la réaction de Tiemann (29) qui s'exerce entre l'ammoniac et une cyanhydrine cétonique



et c'est précisément en saturant de gaz ammoniac une telle cyanhydrine que Bucherer et Steiner (1), *loc. cit.*, p. 275 ont obtenu les amino-nitriles employés dans leurs recherches.

Une variante du procédé consiste d'après Menye (30) à dissoudre la cyanhydrine dans NH^3 liquéfié et à maintenir quelque temps le mélange sous pression à la température ordinaire.

Toutefois, il est encore bien plus aisé d'obtenir ces amino-nitriles en utilisant le procédé de Zelinski et Stadnikow (31) qui consiste à faire réagir, en solution aqueuse, ou hydroalcoolique des quantités équimoléculaires de :

Ces deux derniers corps tendent à former $CNNH^4$, lequel est facilement dissociable en CNH et NH^3, si bien qu'en définitive tout se passe comme si l'on faisait réagir successivement sur la cétone CNH et NH^3.

Au reste, Bucherer a été amené à découvrir l'effet de CO^2 sur un amino-nitrile en étudiant l'action du carbonate d'ammonium

sur une cyanhydrine préalablement isolée. Ce sel, par sa dissolution, fournissait à la fois NH^3 et CO^2 nécessaires à la conversion en question.

De tels résultats nous ont suggéré l'idée de chercher à obtenir une hydantoïne disubstituée, telle la diméthyl 4,4 hydantoïne, la plus simple de toutes, en traitant directement par le carbonate d'ammonium, l'amino-nitrile à l'état naissant, résultant du système de Zélinsky et Stadnikow :

Nous avons constaté qu'on arrivait à obtenir cette hydantoïne très pure et avec un rendement très élevé.

Dès lors, nous avons été tout naturellement incités à essayer de généraliser ce mode opératoire paraissant excellent. Toutefois, au lieu de l'appliquer à des cétones à fonction simple, transformables en des hydantoïnes substituées dont plusieurs sont déjà connues, nous nous sommes proposé de l'appliquer à ces cétones dont la molécule présenterait une autre fonction, avec l'espoir d'aboutir ainsi à la synthèse d'hydantoïnes nouvelles conservant cette autre fonction dans l'un au moins des groupements substitués.

Et tout d'abord, nous avons songé à introduire ainsi la fonction amine dans la molécule d'hydantoïne, de façon qu'elle s'y trouve sous la forme d'amine tertiaire.

Nous n'étions pourtant guère encouragé dans le choix de cette fonction, attendu qu'à la même époque où Bucherer et ses collaborateurs publiaient leurs résultats d'autres expérimentateurs : Slotta, Behnisch, Szyska (32) opérant de façon analogue, annonçaient que s'ils étaient parvenus à transformer diverses cétones simples en hydantoïnes substituées, ils n'avaient pas réussi à le faire à partir des cétones à groupements basiques, telles

$$(CH^3)^2N-CH^2-CO-CH^3$$
$$(CH^3)^2N-CH^2-CO-CH^2-N(CH^3)^2$$

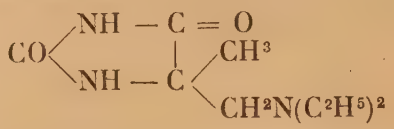
Nous estimions pourtant que si une telle transformation était possible, elle serait fort intéressante, attendu qu'elle fournirait une hydantoïne à caractère basique, susceptible vraisemblablement de donner des sels, dont certains seraient solubles dans

l'eau et dont les propriétés pharmacodynamiques pourraient être plus accusées que celles d'une simple hydantoïne.

Les essais tentés avec des cétones aminées du type

$$R^1 — CO — CH^2 — NR^2$$

ont fort bien réussi et nous ont donné des hydantoïnes aminées :

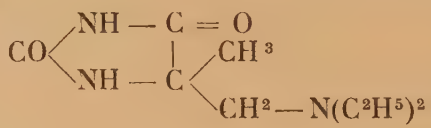


dont nous n'avons trouvé aucun représentant dans la littérature chimique.

C'est ainsi, par exemple, que la diéthylamino-propanone :

$$CH^3 — CO — CH^2 — N(C^2H^5)^2$$

nous a fourni la méthyl 4 diéthylaminométhyl 4 hydantoïne :



Nous avons donc étudié ces composés nouveaux, effectué leur analyse et constaté, comme il était à prévoir, qu'ils sont susceptibles de former des sels, dont certains cristallisent facilement, tels les picrates, perchlorates, oxalates. Les points de fusion de ces sels peuvent servir de caractéristiques pour les hydantoïnes aminées correspondantes.

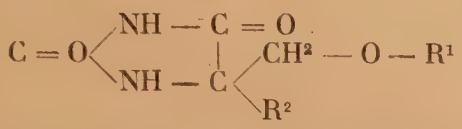
Après avoir réussi à introduire de la sorte un groupement aminé dans la molécule de l'hydantoïne, il était permis de penser qu'un groupement éther-oxyde pourrait y être introduit tout aussi bien. Le choix de ce nouveau groupement nous était suggéré par le fait signalé par Fourneau que la fonction éther-oxyde a généralement pour effet de renforcer les propriétés pharmacodynamiques des corps sur lesquels elle est greffée.

C'est donc à des alcoyloxycétones de la forme

$$R^1 — O — CH^2 — CO — R^2$$

que nous avons fait subir le traitement précédent, appliqué aux aminocétones. Le résultat obtenu a bien été conforme à nos

prévisions. Nous avons donc obtenu de la sorte une nouvelle série d'hydantoïnes substituées avec fonction éther-oxyde.



et dont la littérature chimique ne mentionne non plus aucun représentant.

Comme les précédents, ces composés sont bien cristallisés, mais ils ne sont pas susceptibles de former des sels, puisqu'ils ne possèdent pas le caractère basique. Nous avons effectué leur analyse par le dosage de leur azote et déterminé leur poids moléculaire par cryoscopie.

L'ensemble de notre travail comprend donc ainsi deux parties :

I. — Synthèse et étude d'amino-hydantoïnes.
II. — Synthèse et étude d'alcoyloxy-hydantoïnes.

Mais les amino-cétones ou les alcoyloxycétones, nécessaires pour les synthèses, n'étant pas des produits que livre le commerce, nous avons dû les préparer nous-mêmes. Nous avons donc à faire connaître les modes d'obtention de ces matières premières, et même celui de quelques corps qu'il a fallu faire faire intervenir pour cela.

Chacune de ces deux parties de notre exposé comprendra donc les subdivisions suivantes :

a) Préparation des matières premières ;
b) Synthèse et étude des amino (ou alcoyloxy) hydantoïnes ;
c) Analyse, caractéristiques.

Avant d'entrer dans le détail de nos recherches qu'il nous soit permis d'adresser l'expression de notre reconnaissance à notre Maître

Monsieur le Professeur DAMIEN GAUTHIER

Professeur de Chimie à l'Ecole de plein exercice
de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand.

pour sa grande bienveillance et les conseils éclairés qu'il nous a prodigués pendant notre passage à son Laboratoire et qui nous ont permis de mener à bien, ce Travail.

Nous tenons à exprimer également notre reconnaissance à :

Monsieur le Professeur VOLMAR

Professeur de Chimie organique
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
Membre correspondant de l'Académie de Médecine

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Nous remercions aussi Messieurs les Professeurs CORDIER et DUQUENOIS qui ont bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

PREMIÈRE PARTIE

AMINO-HYDANTOINES

A. — PRÉPARATION DES CÉTONES AMINÉES

$$R^1 — CO — CH^2 — NR^2_2.$$

Deux procédés d'obtention de ces corps s'offraient à nous *à priori* :

1° Réaction entre une cétone chlorée et une amine secondaire.

Très facilement, en effet, il se produit :

$$R^1 — CO CH^2Cl + 2N — H — R^2_2 \rightarrow R^1 — C — O — C — H^2 — N — R^2_2 + \overset{\cdot}{Cl} — N — H — R^2_2$$

et l'amino-cétone est ainsi obtenue avec un bon rendement.

Toutefois cette préparation est subordonnée à celle de la chloracétone $R^1 — CO — CH^2Cl$. Celle-ci peut s'obtenir, soit par chloration de la cétone à l'aide du chlore gazeux (Vladesco (33), Van Reymenant (34), chloration qui se fait mieux quand on ajoute du marbre, Fristch (35), Kolshorn (36), Kling (37), soit par emploi de chlorure de thionyle ou encore de chlorure de sulfuryle Henry (38), Richard (39).

Toutefois, il est à remarquer, qu'en règle générale il se forme ainsi, à la fois deux monochloracétones isomères ; par exemple : $CH^3 — CO — CH^2 — CH^3$, donne simultanément

$$ClCH^2 — CO — CH^2 — CH^3 \text{ et } CH^3 — CO — CHCl — CH^3$$

de telle façon que le rendement en chacune de ces chloracétones ne saurait être très élevé. De plus, on est dans l'obligation de les séparer l'une de l'autre par une distillation fractionnée très soignée, opération toujours pénible en pareil cas,

étant donné que ces dérivés chlorés sont extrêmement lacrymogènes.

Seule, la propanone, fournissant exclusivement

$$CH^3 — CO — CH^2Cl$$

peut fournir pour celle-ci de bons rendements. C'est pourquoi nous n'avons retenu ce procédé de préparation des amino-cétones que pour les amino-propanones suivantes : Diéthylaminopropanone et Pipéridylaminopropanone.

Préparation de $CH^3 — CO — CH^2 — Cl$:

Nous avons utilisé le procédé de Henry au chlorure de sulfuryle, lequel met en jeu la réaction :

$$CH^3 — CO — CH^3 + SO^2Cl^2 \rightarrow CH^3 — CO — CH^2Cl + HCl + SO^2$$

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'un tube à entonnoir, nous introduisons :

$CH^3 — CO — CH^3$ ..... 58 gr.

puis goutte à goutte

SO^2Cl^2 ..... 170 gr.

Les gaz ClH et SO^2 qui se dégagent sont absorbés par une solution de soude.

L'introduction de SO^2Cl^2 étant achevée, nous chauffons légèrement le ballon jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Après refroidissement, nous ajoutons à la masse liquide 100 cc. d'eau environ et nous extrayons la chloracétone par 3 fois 30 cc. d'éther. Le solvant est alors éliminé par distillation au bain-marie et le résidu séché sur SO^4Na^2.

Distillé à son tour sous la pression atmosphérique, ce résidu nous a donné :

20 gr. de produit passant entre 90 et 119°,
25 gr. de produit passant exactement à 119°.
Ce dernier représente la chloracétone.

Préparation de $CH^3 - CO - CH^2 - N(C^2H^5)^2$:

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, nous introduisons :

Benzine	80 cc.
Chloracétone	25 gr.
Diéthylamine	40 gr.

et nous chauffons de façon à entretenir une ébullition modérée durant 6 heures. Après refroidissement, la solution benzénique de l'amino-cétone est séparée par filtration sur entonnoir de Buchner, avec aspiration à la trompe, de l'abondant précipité de chlorhydrate de diéthylamine qui s'est formé.

De cette solution, on élimine le solvant par distillation au bain-marie et le reste du liquide est alors distillé sous pression réduite.

Nous avons ainsi obtenu 23 gr. de diéthylaminopropanone distillant à 67° sous 27 mm. Rendement 69%.

Préparation de $CH^3 - CO - CH^2NC^5H^{10}$:

L'opération a été conduite comme la précédente, avec :

Benzine	80 cc.
Pipéridine pure sèche	17 gr.
Chloracétone	9,25 gr.

Dès l'addition de cette dernière, une réaction très vive se déclare, qui va jusqu'à porter toute la masse liquide à l'ébullition. Une fois celle-ci calmée, nous chauffons au bain-marie bouillant une demi-heure. Après refroidissement, nous enlevons par filtration le chlorhydrate de pipéridine et du liquide filtré nous extrayons, par distillation, la pipéridylaménocétone. Celle-ci passe à point très fixe 111° sous pression 53 mm. Nous en avons obtenu 11 gr., ce qui correspond à 78% du rendement théorique.

2° Réaction entre un organo-magnésien et un amino-nitrile $CN-CH^2-NH^2_2$.

Les amino-nitriles de cette forme sont des composés qu'il est facile d'obtenir en traitant la cyanhydrine de l'aldéhyde formique (nitrile glycolique) par une amine secondaire NHR^2_2, comme l'ont fait Klages (40) pour obtenir $CN-CH^2-N(C^2H^5)^2$; Klages et Margolinsky (41) pour $CN-CH^2-N(C^5H^{10})$; Warunis et Sachs (42) pour quelques amino-nitriles analogues à :

$$CN-CH^2-N\begin{matrix}C^6H^5\\CH^3\end{matrix}$$

On a, en effet, la réaction suivante entre les corps mis en présence :

$$CN-CH^2-OH + H-N-R^2_2 \rightarrow H^2O + CN-CH^2-NR^2_2$$

Mais il est encore bien plus commode d'obtenir des amino-nitriles en substituant dans la réaction de Zelinsky et Stadnikow (*loc. cit.*) applicable aussi bien aux cyanhydrines d'aldéhydes qu'aux cyanhydrines de cétones, le chlorhydrate d'une amine secondaire ou chlorure d'ammonium. C'est ce qu'à fait Barrière (43) pour obtenir toute une série d'amino-nitriles comprenant précisément ceux qui nous intéressent ici.

Une autre façon tout aussi commode que cette dernière d'arriver au même résultat, indiqué par Klages et Margolinsky (*loc. cit.*) consiste à faire réagir le cyanure de potassium ou celui de sodium sur le dérivé sulfoné qui se forme lorsqu'on traite par une amine secondaire la combinaison bisulfitique de l'aldéhyde formique.

$$HCOH + SO^3NaH \rightarrow CH^2\begin{matrix}OH\\SO^3Na\end{matrix}$$

$$CH^2\begin{matrix}OH\\SO^3Na\end{matrix} + HNR^2 \rightarrow H^2O + CH^2\begin{matrix}NR^2\\SO^3Na\end{matrix}$$

$$CH^2\begin{matrix}NR^2\\SO^3Na\end{matrix} + NaCN \rightarrow SO^3Na^2 + CN-CH^2-NR^2$$

Cette autre façon de procéder a été appliquée notamment par Bucherer (44), Knoevenagel (45).

L'un et l'autre de ces deux derniers procédés fournissent l'amino-nitrile avec d'excellents rendements, atteignant jusqu'à 85 % du rendement théorique.

Cette obtention facile de tels composés faisait tout naturellement penser à eux pour aboutir, par leur intermédiaire, aux amino-cétones dont nous avions besoin.

On sait, en effet, d'après les travaux de Blaise (46) qu'un nitrile et un organo-magnésien réagissent entre eux pour former un complexe que l'eau hydrolyse ensuite en produisant, par l'intermédiaire d'une cétimine extrêmement instable, une cétone :

$$R^1C \equiv N + R^2MgX \rightarrow R^1C\begin{matrix}=N-MgX\\ \diagdown R^2\end{matrix}$$

$$R^1C\begin{matrix}=NMgX\\ \diagdown R^2\end{matrix} + HOH \rightarrow Mg\begin{matrix}X\\ \diagdown OH\end{matrix} + R^1C\begin{matrix}=NH\\ \diagdown R^2\end{matrix}$$

$$R^1C\begin{matrix}=NH\\ \diagdown R^2\end{matrix} + H^2O \rightarrow NH^3 + R^1-C-O-R^2$$

Sachant en outre, que pareille transformation du groupement CN se produit quand, dans la molécule initiale, certaines autres fonctions, comme la fonction-alcool, D. Gauthier (47), la fonction éther-oxyde, Béal-Sommelet (48), D. Gauthier (49) accompagnent ce groupement CN, il était permis de supposer qu'elle resterait également possible en présence d'un groupement amine tertiaire.

Les recherches bibliographiques que nous avons faites à ce sujet nous ont appris que divers expérimentateurs avaient déjà abordé la question.

Bruylants (50) tout d'abord a reconnu que l'action d'un organo-magnésien R^1MgX sur un amino-nitrile $R^2_2-N-CH(R^3)-CN$ est complexe et donne généralement naissance aux trois produits suivants :

$$R^1 - CH(R^3) - NR^2 \qquad (I)$$

$$R^1 - CO - CH(R^3) - NR^2_2 \qquad (II)$$

$$R^3CH(NR^2_2) - CH(NR^2_2)R^3 \qquad (III)$$

La réaction (1) laquelle lui paraît être la réaction prédominante, consiste dans l'élimination du groupe nitrile, sous forme de

$$Mg\begin{matrix}CN\\X\end{matrix}$$

et sa substitution par le radical R^1 du magnésien ; on a ainsi une amine tertiaire.

La réaction (11) correspond à la réaction normale de Blaise.

De la réaction (111) résulte une diamine.

Toutefois, les proportions relatives de (1), (11) et (111) dépendent essentiellement de groupements R^1, R^2, R^3.

Par la suite, Stevens (51), puis Thomson et Stevens (52) qui ont repris la question d'une façon systématique à partir d'amino-nitriles variés :

$$(CH^3)^2N - CH(R) - CN$$

et en particulier, du Diméthylamino-éthane nitrile

$$(CH^3)^2N - CH^2 - CN,$$

ont montré que celui-ci, traité par C^2H^5MgBr ou par C^6H^5MgBr, subissait la transformation cétonique dans les proportions respectives de 60 % et 78 %. Par contre, le Pipéridylamino-éthane nitrile :

$C^5H^{10}N - CH^2 - CN$ ne la donne plus ; la réaction (1) devient tout à fait prépondérante.

En possession de ces données nous avons donc cherché à préparer, par emploi des réactifs de Grignard, les amino-cétones :

$C^2H^5 - CO - CH^2NR^2$ ($R = CH^3$ ou C^2H^5)

$C^6H^5 - CO - CH^2NR^2$

$C^6H^5 - CH^2 - CO - CH^2N(CH^3)^2$

non seulement pour éviter l'intermédiaire des chloracétones correspondantes, mais surtout pour nous exercer à l'importante préparation des organo Mg et à leur mise en œuvre dans la synthèse organique.

A cet effet, nous avons dû, tout d'abord, préparer nous-mêmes :

D'une part :

$$C^2H^5Br \text{ et } C^6H^5Br$$

D'autre part,

Les amino-nitriles :

$$(CH^3)^2N - CH^2 - CN$$
$$(C^2H^5)^2N - CH^2 - CN$$

Préparation de C^2H^5Br :

Nous avons appliqué le procédé classique qui consiste à faire réagir sur de l'alcool BrH naissant résultant de l'action de SO^4H^2 sur BrK, mais en observant pour cela les indications suivantes qui nous ont été fournies au Laboratoire et permettent d'atteindre un rendement voisin du rendement théorique.

Dans un ballon à fond rond, de 1.500 cc., nous introduisons :

Alcool à 95° ..... 300 cc.

auquel nous ajoutons par petites portions, tout en ayant soin de refroidir en agitant le ballon dans un bain d'eau glacée :

SO^4H^2 conc ..... 300 cc.

Cette addition achevée, nous ajoutons encore après quelques instants (1/2 h. environ) :

Eau froide ..... 150 cc.
BrK finement pulvérisé ..... 250 grs

Ce dernier doit être ajouté par petites portions seulement, en prenant soin d'agiter vivement le liquide pour éviter une prise en masse au fond du ballon.

Nous abandonnons alors l'ensemble pendant 24 heures en agitant quelquefois dans l'intervalle.

Nous distillons ensuite le contenu du ballon en recueillant sous une couche d'eau glacée le bromure qui passe et cela jusqu'à

ce qu'il n'arrive plus aucune goutte huileuse à l'extrémité du réfrigérant. Nous isolons le bromure, de la couche d'eau qui le surmonte, à l'aide d'une boule à décantation, nous le séchons sur Cl^2Ca fondu. Finalement, nous le distillons à nouveau en nous servant d'une colonne Vigreux et nous recueillons ainsi, sous la pression atmosphérique 220 gr. de Bromure d'éthyle à point d'ébullition très fixe à 37°. Ce poids correspond à 96 % du rendement théorique évalué par rapport à BrK.

Préparation de C^6H^5Br :

Dans un ballon de 500 cc., nous mettons :

C^6H^6	200 gr. ou 222 cc.
Fe	5 gr.

Nous y adoptons un réfrigérant à reflux et une boule à Brome. Nous faisons alors tomber goutte à goutte :

Br	320 gr.

La réaction étant longue à s'amorcer, nous chauffons légèrement, puis lorsqu'elle s'est déclarée et que le dégagement d'HBr est continu, nous cessons de chauffer. Les vapeurs de BrH sont recueillies dans une solution étendue de NaOH. L'addition de Br est totale au bout de 6 heures, nous chauffons alors à nouveau pendant quelques instants pour achever la réaction.

Nous entraînons ensuite le contenu du ballon par un courant de vapeur d'eau et le distillat est recueilli au sein de l'eau.

Après quoi nous décantons C^6H^5Br, séchons sur $CaCl^2$ fondu et distillons au Vigreux ; nous obtenons 350 gr. de produit distillant à 154° sous la pression atmosphérique de 728 mm., soit un rendement de 87 %.

Préparation de $CN—CH^2N(CH^3)^2$:

Dans un ballon de 300 cc., nous mettons :

$(CH^3)^2NH$ à 35 %	75 cc. (1/2 mol.)
HCl concentré jusqu'à neutralité à l'égard du rouge de méthyle.	45 cc. environ
KCN finement pulvérisé	35 gr. (1/2 mol.)

Quand la dissolution est effectuée, nous ajoutons, en prenant soin de refroidir :

HCOH à 40 % ..... 40 cc. (1/2 mol.)

La réaction est vive et provoque un dégagement de chaleur très notable. Nous avons soin d'agiter pour uniformiser la température. Après une demi-heure de contact, une couche huileuse se sépare. Après addition de CO^3K^2, la séparation est plus abondante. La couche supérieure est décantée, puis séchée sur CO^3K^2. La portion aqueuse est épuisée par l'éther. Le solvant est ensuite évaporé au bain-marie.

Le résidu est joint à la portion principale, l'ensemble est à nouveau traité par CO^3K^2 pour achever de le dessécher.

Cet amino-nitrile paraît assez soluble dans l'eau.

Distillé, il passe à 75° sous 102 mm.

Nous obtenons 31 gr. de produit, soit 73 % du rendement théorique.

Préparation de $CN\text{-}CH^2\text{-}N(C^2H^5)^2$:

L'opération est pareille à la précédente. La réaction est aussi franche à s'établir, mais l'addition de formol doit être plus lente ; en effet, nous opérons là, non plus sur l'amine en solution à 33 %, mais sur le corps pur, aussi l'élévation de température est-elle beaucoup plus importante. Cet amino-nitrile paraît beaucoup moins soluble dans l'eau que le précédent.

Nous avons là aussi opéré sur une demi-molécule et avons obtenu 48 gr. de produit passant à 74° sous 30 mm. d'Hg. Le rendement atteint 86 %.

Préparation de $C^2H^5\text{-}CO\text{-}CH^2N(CH^3)^2$:

Cette amino-cétone doit résulter de la réaction de C^2H^5MgBr sur $CN\text{-}CH^2\text{-}N(CH^3)^2$.

a) Préparation de C^2H^5MgBr :

Les quantités de réactifs que nous employons sont les suivants :

C^2H^5Br	50 cc.
Mg	14 gr.
Ether anhydre	60 cc. environ

Pour obtenir ce magnésien, nous suivons les indications que donne Grignard (53) c'est-à-dire :

Dans un ballon à fond rond surmonté d'un réfrigérant à reflux (l'appareil ainsi monté est lavé par une petite quantité d'éther anhydre, puis séché dans un courant d'air chaud pour éliminer au maximum les causes de décomposition par l'humidité, de C^2H^5MgBr) ; nous mettons le magnésium, puis une quantité suffisante de $(C^2H^5)^2O$ anhydre pour recouvrir complètement les copeaux de métal.

Le bromure d'éthyle est ensuite dissous dans son volume d'éther et le mélange est versé goutte à goutte par le sommet du réfrigérant sur le magnésium. La réaction s'amorce d'elle-même et, en opérant lentement, ne s'emballe jamais. Quand tout le bromure d'éthyle a été mis en réaction, laissant le réfrigérant toujours branché, nous abandonnons 2 heures environ afin que la réaction se parachève.

b) Condensation de l'aminonitrile sur C^2H^5MgBr :

Dans le ballon contenant l'organo-magnésien précédent, nous allons faire agir :

Diméthylaminonitrile..... 42 gr. dissous

dans environ son volume d'éther anhydre.

Nous avons soin d'opérer à une température aussi basse que possible. Pour cela, nous maintenons le ballon dans une terrine pleine d'eau froide. Les additions de nitrile se font par le sommet du réfrigérant et très lentement. Chaque goutte qui tombe dans C^2H^5MgBr fait naître, au sein du liquide, un précipité blanchâtre immédiatement soluble, en même temps qu'on perçoit un bruit aigu. Nous agitons sans arrêt de façon à faciliter la dissolution de la combinaison, mais au fur et à mesure que la concentration s'accroît, un dépôt se forme. Nous faisons alors des additions plus larges, puis lorsque les réactifs ont été entièrement mis en présence, nous abandonnons en contact 24 heures. Nous chauffons alors légèrement au bain-marie, puis nous décomposons le corps formé.

c) Préparation de la cétone :

Le complexe précédemment formé est traité par une solution de NH^4Cl à 25 % et froide. L'addition de NH^4Cl a uniquement pour but de solubiliser $Mg(OH)^2$ prenant naissance dans la réaction.

Quoique nous versions prudemment la solution saline froide dans le ballon également refroidi, la réaction est très tumultueuse, l'éther se vaporise et fréquemment nous interrompons l'addition du réactif pour permettre à l'ébullition de l'éther de se calmer.

Après 12 heures de contact, le contenu du ballon se sépare nettement en deux couches, la supérieure, éthérée, contient la cétone. Nous décantons, épuisons la partie aqueuse par deux fois 50 cc. d'éther, nous réunissons les liqueurs éthérées, distillons le solvant, séchons le résidu sur SO^4Na^2.

La cétone distillée sous vide nous donne 11 gr. 8, soit un rendement de 20 %.

Préparation de C^2H^5-CO-CH^2N (C^2H^5)^2 :

a) Préparation de C^2H^5MgBr :

Suivant la technique habituelle, nous faisons réagir :

C^2H^5Br	11 gr.
Mg	2 gr. 50
Ether anhydre	30 cc. environ

Nous opérons sur de telles quantités en raison du peu d'aminonitrile dont nous disposons, le manque de diéthylamine ne nous ayant pas permis d'en préparer davantage.

b) Condensation de $(C^2H^5)^2$-N-CH^2-CN et obtention de la cétone :

Sur l'organo magnésien, nous faisons réagir

$(C^2H^5)^2$N-CH^2-CN	11 gr.
Ether anhydre	20 cc.

La réaction est absolument identique à celle décrite dans la préparation de l'hydantoïne précédente. Mais ici, pour la distil-

lation, comme nous avons pu obtenir un vide plus poussé, les résultats sont bien meilleurs la cétone ayant moins goudronné, le rendement est de 77 %, soit 11 gr. de produit.

Préparation de $C^6H^5COCH^2N(CH^3)^2$:

Cette amino-cétone doit résulter de la réaction de C^6H^5MgBr sur $CN\text{-}CH^2\text{-}N(CH^3)^2$.

a) Préparation de C^6H^5MgBr.

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux, nous faisons réagir :

C^6H^5Br	45 gr.
Mg	7 gr.
Ether anhydre	100 cc.

Nous employons la technique habituelle, la réaction est très lente à s'amorcer, malgré le chauffage au bain-marie, elle ne se produit pas ou tout au moins si elle se produit avec le bromure de phényle en contact, dès que nous ajoutons ce corps, elle s'arrête à nouveau. Avec précautions, nous introduisons 2 gouttes de Br. Aussitôt la réaction se catalyse, elle devient vive, mais non brutale et jamais nous n'avons à refroidir le ballon. Nous laissons en contact une nuit, puis nous chauffons au bain-marie quelques minutes.

b) Condensation de $(CH^3)^2N\text{-}CH^2\text{-}CN$:

Sur l'organo-magnésien ainsi formé, nous faisons réagir, dilué dans son volume d'éther anhydre :

$(CH^3)^2N-CH^2=CN$	12 gr.

La réaction est exactement superposable à celles décrites pour les composés à chaîne droite.

Nous laissons en contact toute une nuit, puis chauffons 1/2 heure au bain-marie pour achever la condensation.

c) Séparation de la cétone :

Le composé précédent est traité par une solution froide de $ClNH^4$ à 25 % ; nous avons besoin d'opérer à une température très basse, car la réaction est rapidement tumultueuse. Nous décantons, distillons le solvant, puis après avoir desséché la cétone sur SO^4Na^2, nous la distillons sous vide. Nous obtenons 12 gr. de produit, soit un rendement de 25 %. Nous sommes gênés dans cette distillation par un inconvénient auquel nous allons toujours nous heurter avec ces cétones aromatiques. Le vide obtenu est assez faible, et pendant la distillation nos produits goudronnent abondamment, il faut imputer à cela la faiblesse du rendement en cétone.

Préparation de C^6H^5-CO-$CH^2N(C^2H^5)^2$:

a) Préparation de C^6H^5MgBr.

C^6H^5Br	57 gr.
Mg	9 gr.

La réaction est identique à celle décrite pour l'hydantoïne précédente, il faut faire intervenir le brome comme catalyseur.

b) Condensation de $(C^2H^5)^2N$-CH^2-CN.

Sur C^6H^5MgBr, nous faisons réagir :

$(C^2H^5)^2N$-CH^2-CN	20 gr.

Là aussi, nous suivons le même processus que pour la condensation du diméthylamino-nitrile.

c) Séparation de la cétone :

La combinaison précédente est décomposée par une solution de $ClNH^4$ à 25 %. Nous évaporons l'éther par distillation après décantation ; nous desséchons la cétone sur SO^4Na^2, puis la distillons sous vide ; elle passe entre 229 et 233°, sous 19 mm. d'Hg ; nous obtenons 24 gr. de cétone. Rendement 34 %.

Préparation de C^6H^5-CH^2-CO-CH^2N $(CH^3)^2$:

Pour obtenir cette amino-cétone, nous mettons en réaction le nitrile aminé CN-CH^2-$N(CH^3)^2$ avec l'organe Mg fourni par le chlorure de benzyle C^6H^5-CH^2Cl.

a) Préparation de C^6H^5-CH^2-MgCl :

Plutôt que de préparer nous-même $C^6H^5CH^2Cl$ nous utilisons un chlorure de benzyle commercial après l'avoir desséché sur $CaCl^2$ et redistillé au Vigreux.

C^6H^5-CH^2Cl	22 cc.
Mg	6 gr.
Ether anhydre	100 cc.

Par opposition avec C^6H^5Br, la réaction s'amorce ici toute seule, elle est rapide, mais cependant moins violente qu'avec C^2H^5Br. Le groupement CH^2 donne au composé un pouvoir réactionnel supérieur à celui des dérivés aromatiques, mais inférieur à celui des dérivés aliphatiques.

La réaction dure au moins 1 heure, puis nous abandonnons jusqu'au lendemain matin.

b) Condensation de $(CH^3)^2$-N-CH^2-CN :

Nous faisons réagir :

$(CH^3)^2$-N-CH^2-CN	10 gr.

Toutes ces réactions de condensation sont semblables en intensité et en rapidité, ce qui montre qu'une fois l'organo-magnésien fourni, sa structure aromatique ou aliphatique influe très peu sur son aptitude à réagir.

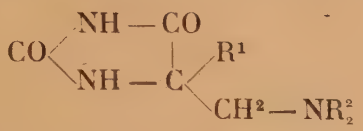
c) Séparation de la cétone.

Comme d'habitude, la combinaison est traitée par $ClNH^4$ à 25 %, mais si précédemment Mg $(OH)^2$ se solubilisait dans $ClNH^4$, cette fois il n'en est rien et malgré les additions de $ClNH^4$ à 25 %, la masse en reste assez visqueuse pour empêcher toute décantation.

Devant l'impossibilité de filtrer sur papier en raison de la masse gluante de magnésie qui le colmate aussitôt, nous garnissons un entonnoir de Buchner de coton de verre peu tassé et faisons le vide. La filtration se fait d'une façon satisfaisante et permet une excellente décantation.

L'éther est distillé au bain-marie, puis le résidu desséché sur SO^4Na^2. Pour éviter les pertes à la distillation, nous décidons d'utiliser le produit brut, soit 20 gr. de résidu.

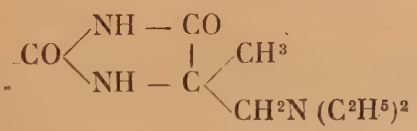
B. — SYNTHÈSE DES AMINO-HYDANTOINES



Comme nous l'avons déjà indiqué, c'est par emploi du carbonate d'ammonium, dissociable en CO^2 et NH^3, que nous avons pu convertir en ces amino-hydantoïnes les amino-cétones précédentes soumises au traitement préconisé par Zélinsky et Stadnikow.

La cyanhydrine amino-cétonique qui tend à se former dans ces conditions à son groupement CH remplacé par NH^2 et sous l'influence de CO^2 naissant, la cyclisation sous la forme hydantoïne s'effectue aisément.

Préparation de la Méthyl 4 Diéthylaminométhyle 4 Hydantoïne :



Dans une fiole conique, nous mettons :

ClAm	6 gr.
CNK	8 gr.
Eau	30 cc.
Diéthylamino-cétone	14 gr.

Nons faisons d'abord dissoudre ClAm et CNK, puis nous ajoutons la cétone et agitons vivement pendant 1/4 d'heure environ.

Nous ne constatons aucun échauffement bien marqué. Nous ajoutons alors :

Carbonate Am ..... 21 gr.

Nous agitons vigoureusement, puis portons au bain-marie entre 60 et 70° pendant 3 heures ; toutes les heures environ nous faisons une addition de 5 gr. de carbonate Am. Après repos d'une nuit, une masse cristalline emplit la fiole. Nous filtrons sur Buchner et essorons le précipité. La partie cristalline est mise à sécher à l'air. Le filtrat comprenant encore 2 couches est traité par une nouvelle quantité de CO^3Am^2. Dans les mêmes conditions que précédemment, nous obtenons une cristallisation plus abondante que la première. Nous filtrons et séchons à l'étuve.

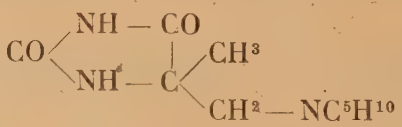
Les deux précipités ont été réunis, puis dissous dans 30 cc. d'alcool chaud. Par refroidissement, nous avons une cristallisation abondante. Nous filtrons sur Buchner, puis lavons à l'eau très froide ; nous essorons et séchons à l'air.

Rendement 55 %, soit 12 gr. de produit.

De cette hydantoïne, nous avons fait, en utilisant la méthode exposée dans la troisième subdivision de notre travail :

Le perchlorate,
Le picrate.

Préparation de la Méthyl 4 Pipéridylaminométhyle 4 Hydantoïne :



Dans un ballon de 150 cc. nous mettons :

Eau ..... 50 cc.
KCN ..... 6 gr. 50
$ClNH^4$ ..... 5 gr. 35

Après dissolution des sels, nous ajoutons :

Pipéridylaminocétone ..... 13 gr. 50

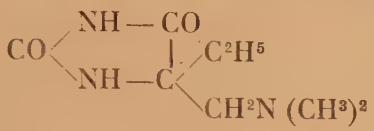
Nous agitons 1/2 heure sans chauffer.
Nous ajoutons ensuite :

CO^3Am^2 ..... 10 gr.

Nous portons au bain-marie à 60° ; 2 heures après nous obtenons un produit cristallisé insoluble ; nous filtrons, le filtrat additionné de CO^3Am^2 redonne, par chauffage, une autre portion d'hydantoïne. Les précipités sont lavés et séchés.

Nous avons obtenu 14 gr. 60 de produit, soit 72 % du rendement théorique.

Préparation de l'Ethyl 4 Diméthylaminométhyle 4 hydantoïne :



Dans une fiole conique de 200 cc. de capacité, nous introduisons :

CNK	7 gr.
ClAm	5 gr. 5
Eau	50 cc.

Puis la dissolution achevée :

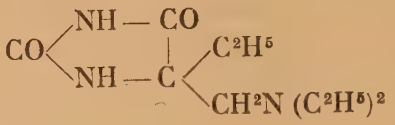
Amino-cétone	11 gr. 8

Nous agitons sans remarquer une notable élévation de température ; dans la fiole subsistent toujours 2 couches distinctes. Après 1 heure, nous ajoutons :

$CO^3(NH^4)^2$	15 gr.

Nous maintenons alors au bain-marie à 70°. Nous chauffons 2 heures, puis laissons refroidir ; nous obtenons alors un produit cristallisé. Nous filtrons sur Buchner, essorons le précipité, puis la liqueur traitée à nouveau par $CO^3(NH^4)^2$ est portée au bain-marie 2 heures ; après refroidissement, nous obtenons une deuxième cristallisation. Après filtration, les deux précipités sont réunis, dissous à chaud dans l'alcool au demi, puis recristallisés par refroidissement. Les cristaux sont alors bien propres. La liqueur alcoolique évaporée laisse un résidu important qui est à nouveau traité comme précédemment ; nous obtenons ainsi des produits très blancs et très purs. Le poids obtenu de 11 gr. 3 correspond à un rendement de 60 %.

Préparation de l'Ethyl 4 Diéthylaminométhyle 4 Hydantoïne :



Nous faisons réagir :

KCN	5 gr.
NH^4Cl	4 gr. 50
Eau	60 cc.

Puis nous ajoutons :

Amino-cétone	11 gr.

Après agitation, nous additionnons le mélange de :

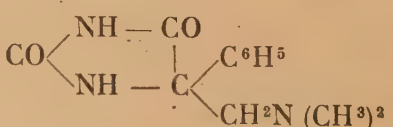
$CO^3(NH^4)^2$	20 gr.

Nous portons au bain-marie à 60-70° pendant deux jours consécutifs pour cycliser toute la cétone. Après refroidissement, nous obtenons l'hydantoïne, mais en quantité beaucoup plus faible que nous l'espérions. Un nouveau chauffage avec $CO^3(NH^4)^2$ ne donne aucun résultat.

Nous pensons que le chauffage prolongé en milieu alcalin nuit à la fermeture de la chaîne puisque opérant avec 11 gr. de cétone, nous avons eu à peine 3 gr. d'hydantoïne, soit un rendement de 18 % alors que, à la fin du premier jour, le ballon était envahi par la cristallisation, celle-ci disparut en chauffant et en refroidissant ne revient jamais aussi intense. De plus, après ce temps de chauffage, nous avons vu se former une matière goudronneuse noirâtre qui nous semble un produit de décomposition.

Le peu de produit obtenu nous a seulement permis de faire le picrate.

Préparation de la Phényl 4 Diméthylaminométhyle 4 Hydantoïne :



Nous mettons en contact dans une fiole conique :

Amino-cétone	12 gr.
KCN	5 gr.
NH^4Cl	4 gr,

Nous agitons une heure, puis ajoutons :

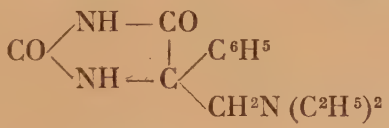
CO^3Am^2	20 gr.

Nous portons au bain-marie à 70°. Ce n'est qu'après 24 heures de chauffage qu'une cristallisation apparaît. Nous filtrons et chauffons à nouveau ; un autre précipité se forme, nous filtrons, mais un nouveau chauffage ne nous permet plus d'obtenir un produit cristallisé.

Durant ce chauffage et comme avec les cétones suivantes, nous obtenons un goudronnement abondant, nous pensons à une oxydation de la cétone, les pertes en produit sont très considérables, le rendement atteint à peine 5 %.

Devant la faible quantité d'hydantoïne obtenue, nous renonçons à en faire, soit le picrate, soit le perchlorate.

Préparation de la Phényl 4 Diéthylaminométhyle 4 Hydantoïne :



Nous mettons en réaction :

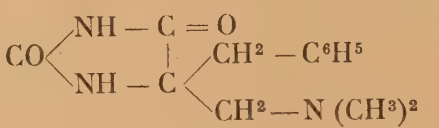
Amino-cétone	24 gr.
KCN	9 gr.
$ClNH^4$	7 gr.
Eau	50 gr.

Puis addition de :

CO^3Am^2	20 gr.

Nous portons au bain-marie à 70°. La fermeture de la chaîne est laborieuse ; là aussi, nous chauffons deux jours, le goudronnement est abondant et le rendement très faible, à peu près identique à celui de la Phényl 4 Diméthylaminométhyle-hydantoïne. De cette hydantoïne, nous ne disposions pas assez pour faire soit le picrate, soit le perchlorate.

Préparation de la Benzyl 4 Diméthylaminométhyl 4 Hydantoïne :



Amino-cétone	20 gr.
KCN	8 gr.
$ClNH^4$	6 gr.
Eau	50 gr.

Puis, nous portons au bain-marie, après addition de

CO^3Am^2	50 gr.

La fermeture de la chaîne paraît plus rapide ; au bout de 5 heures apparaît une cristallisation ; nous filtrons, séchons, lavons le précipité, puis après une nouvelle addition de CO^3Am^2 nous reportons au bain-marie. Mais alors le goudronnement, que nous avions évité en ne distillant pas, se produit ici et envahit la couche supérieure du liquide ; c'est une masse brune épaisse dont la présence semble bloquer toute réaction. En effet, une autre cristallisation paraît se déclancher, mais le produit formé se perd aussitôt dans cette matière goudronneuse. En fait, en ne distillant pas la cétone, nous n'avons rien gagné. Le rendement ici, quoique dérisoire, paraît supérieur aux précédents et nous avons pu tout au moins faire le picrate de ce corps.

C. — ANALYSE. CARACTÉRISTIQUES. SELS

Dosage des amino-hydantoïnes et de leurs composés :

Avant de passer à l'étude des hydantoïnes à chaîne éther oxyde qui feront le sujet de la deuxième partie de ce travail, il nous a semblé préférable de rendre compte ici et du mode d'obtention des sels d'hydantoïnes et de leur dosage ainsi que celui des bases qui leur ont donné naissance.

I. — Méthode d'obtention des perchlorates.

Un poids connu d'hydantoïne est mis en solution dans l'alcool absolu, puis le liquide est neutralisé par la quantité suffisante

de ClO^4H en solution. La quantité d'acide est déterminée par le calcul. La précipitation est en général immédiate ; nous laissons décanter 24 heures, puis nous filtrons en pratiquant une aspiration par la trompe. Le précipité est ensuite lavé par l'alcool absolu et mis à sécher à l'étuve.

II. — Méthode d'obtention du Picrate.

Nous traitons une solution alcoolique d'hydantoïne par une solution alcoolique d'acide picrique. La précipitation est très longue, elle dure environ 2 jours : nous filtrons, lavons à l'alcool, puis séchons.

III. — Méthode d'obtention des chlorures.

Nous ne pouvons employer l'alcool comme solvant, les sels n'y précipitent pas. Nous faisons une solution éthérée de la base et nous la traitons par une dissolution d'HCl dans $(C^2H^5)^2O$ anhydre. La précipitation est immédiate : nous filtrons et lavons avec de l'éther sec.

Les hydantoïnes et leurs sels ont été dosés pour en reconnaître la constitution.

Nous avons utilisé la propriété de la fonction aminée de pouvoir fixer une molécule d'acide en même temps que l'azote, de trivalent, devient pentavalent. Les composés que nous avons analysés ont une réaction très légèrement basique : nous avons donc pu les doser par acidimétrie, mais l'indicateur employé ne peut être la phtaléine car la basicité est trop faible : nous utilisons l'hélianthine. Le dosage se fait en deux temps : le premier, un poids connu de substance mis en suspension dans l'eau est neutralisé par une solution d'ClH N/10, en présence d'hélianthine, nous notons le virage, puis dans le second temps nous ajoutons un large excès d'acide, 20 cc. exactement mesurés, puis nous revenons en arrière avec une solution de NaOH N/10 ; nous notons ce deuxième virage. Nous calculons les poids de substances par rapport au dosage direct et au dosage retour.

Pour doser les perchlorates, nous aurions pu mettre ces sels en solution aqueuse, puis les doser par NaOH N/10 en présence d'hélianthine, mais comme pour les dosages précédents, nous avons utilisé la fonction aminée ; il nous a paru préférable d'em-

ployer une autre technique mettant en valeur, après transformation, l'atome de Cl contenu dans la molécule du corps.

Principe du dosage.

Transformation de l'ion ClO^4 en ion Cl et dosage de celui-ci : par pesée de ClAg.

Technique :

La transformation de ClO^4 en Cl se fait par chauffage avec la chaux sodée. Or, ce corps, que nous possédions faisait intervenir des quantités notables de ClNa comme impureté ; nous avons donc changé de réactif. Un poids connu de perchlorate est intimement mélangé au mortier avec son poids de CaO, puis nous faisons un mélange intime avec des pastilles de NaOH à l'alcool et CaO.

Après homogénéisation, nous mettons en creuset couvert et chauffons d'abord doucement, puis quand l'émission de vapeurs a cessé, fortement, de façon à faire rougir le creuset; nous maintenons cette chauffe 15 minutes. La réaction a toujours été régulière et douce sauf pour le perchlorate de la méthyl pipéridylaminométhyl hydantoïne qui paraît instable à chaud. Chaque dosage fait sur ce corps et par cette méthode a donné lieu à des projections et ce, malgré nos précautions.

La masse refroidie est traitée par l'eau bouillante jusqu'à dissolution complète, puis nous acidifions par 3 cc. de NO^3H pur, chauffons au voisinage de 80° et précipitons, par un excès de NO^3Ag à 25 %. Le précipité est filtré sur creuset taré, lavé à l'eau distillée, puis à l'alcool, séché à l'étuve à 100° pendant 3 heures puis pesé.

Les dosages des chlorures ont été faits par la méthode de Charpentier Volhard.

De tous les dosages effectués sur ces composés, le plus important, parce qu'il pouvait nous fixer le plus sûrement sur la composition de la molécule, est le dosage de l'azote. Aussi, nous proposons-nous de rappeler en détail la méthode utilisée.

Dosage de l'azote :

Les moyens dont nous disposions nous permettaient seulement d'appliquer la méthode de Kjeldahl. Cette méthode, Kjeldahl (54),

a subi de nombreuses modifications depuis que son auteur l'a fait connaître. C'est qu'en effet, si le processus expérimental est plus simple et plus rapide que celui de la méthode de Dumas, l'exactitude en est moins grande et l'application aux divers composés azotés nécessite quelques modifications de réactifs. Nous allons rapidement passer en revue les diverses modifications importantes apportées : quant aux catalyseurs, quant à la température de réaction et enfin, quant aux moyens d'activer par des agents chimiques de réduction.

Si, primitivement, Kjeldahl, Sorrensen et Pétersen (54) employaient MnO^4K, Rivière et Bailbache (55) lui substituaient MnO^2 et le phosphate manganique, puis Wilfarth (56) le mercure, ensuite l'oxyde, le sulfate mercurique, l'iodure employés par Soborovski (56 *bis*) puis SO^4Cu et Cu précipité, par Kurschner et Scharrer (57), Cl^4Pt par Ling et Price (58) : les acides molybdique et vanadique par Rivière et Bailbache.

Pour élever la température de la réaction Kjeldahl préconisait l'emploi de PO^4H^3 dans les cas de substances difficiles à minéraliser, mais cet acide à chaud attaque le verre. C'est alors que Günning (59) employa le mélange $SO^4H^2 + SO^4K^2$ qui diminue considérablement le temps de chauffe. Ensuite Sisley (60) recommande l'addition de SO^4K^2 et SO^4Cu à SO^4H^2. Villers et Moreau-Talon (61) ajoutent SO^4H^2 et Hg.

Pour doser les nitrates, Kjeldahl ajoutait à la substance 3 à 4 fois son poids de sucre. Arnaud et Weydemyer (62) ajoutent : phénol, acide salicylique ou benzoïque aux dérivés renfermant de l'azote lié à l'oxygène. Fleury et Levaltier (63) font aussi intervenir dans les cas difficiles l'acide benzoïque avec un mélange de SO^4H^2, PO^4H^3, SO^4K^2. Sisley et David (64) utilisent avec succès l'acide pyrogallique.

L'azote des composés que nous avions à étudier a été dosé par les deux méthodes suivantes :

a) Celle de Sisley pour les composés ne contenant pas dans leur molécule le noyau de la pipéridine.

La substance exactement pesée (le poids étant de l'ordre de 0,5 gr.) est attaqué par :

SO^4H^2 à 66° Baumé	20 cc.
SO^4K^2	10 gr.
SO^4Cu anhydre	0,5

En moins de 30 minutes la transformation est achevée.

b) Celle de Fleury et Levaltier pour les dérivés de la pipéridine.

Dans un ballon d'attaque, nous mettons :

Acide benzoïque	0 gr. 50
SC^4H^2 concentré	50 cc.
Substance à analyser	
Poids connu, voisin de	0 gr. 25

Nous chauffons doucement pendant 30 minutes, puis vivement péndant 5 minutes, après quoi nous ajoutons :

PO^4H^3	40 cc.
SO^4K^2	10 gr.

Nous continuons à chauffer jusqu'à complète décoloration et même pendant 15 minutes supplémentaires.

Dans les deux cas, nous distillons l'ammoniac ainsi formé en injectant dans le liquide, après neutralisation par la sonde en présence de phtaléine, un courant de vapeur d'eau. Nous recueillons le distillat dans 25 cc. de SO^4H^2 N/10 dont nous dosons l'excès.

Les résultats de nos dosages sont rassemblés dans les tableaux ci-dessous.

I. — MÉTHYL DIÉTHYLAMINOMÉTHYL HYDANTOINE

a) *Point de fusion* au bain de mercure : 188-189°.

b) *Dosage* :

	Pesée	0 gr. 379
Dosage	Direct	0 gr. 381
	Retour	0 gr. 378

c) *Dosage de l'azote* :

	Pesée	0 gr. 158
Azote	Théorique	4 mg. 04
	Trouvé	3 mg. 97

Perchlorate de la Méthyl Diéthylaminométhyl Hydantoïne.

a) *Point de fusion* au bain de mercure : 160-161°.

b) *Dosage* :

Pesée	0 gr. 638
Dosage	0 gr. 625

Picrate de la Méthyl Diéthylaminométhyl Hydantoïne.

a) *Point de fusion* : 192-193°.

Chlorure de la Méthyl Diéthylaminométhyl Hydantoïne.

a) *Point de fusion* : 175-176°.
b) *Dosage* :

	Pesée	0 gr. 277
	Dosage	0 gr. 283

II. — MÉTHYL PIPÉRIDYLAMINOMÉTHYL HYDANTOINE

a) *Point de fusion* : 217-218°.
b) *Dosage* :

	Pesée	0 gr. 335
Dosage	Direct	0 gr. 335
	Retour	0 gr. 337

c) *Dosage de l'azote* :

	Pesée	0 gr. 110
Azote	Théorique	2 mg. 19
	Trouvé	2 mg. 13

Perchlorate de la Méthyl Pipéridylaminométhyl Hydantoïne.

a) *Point de fusion* : 229-230°.
b) *Dosage* :

	Pesée	0 gr. 495
	Dosage	0 gr. 492

Picrate de la Méthyl Pipéridylaminométhyl Hydantoïne.

Point de fusion : 211°.

Chlorure de la Méthyl Pipéridylaminométhyl Hydantoïne.

Point de fusion : 175°.

III. — ÉTHYL DIMÉTHYL AMINOMÉTHYL HYDANTOINE

a) *Dosage* :

	Pesée	0 gr. 375
Dosage	Direct	0 gr. 374
	Retour	0 gr. 375

b) *Azote* :

	Pesée	0 gr. 172
Azote	Théorique	3 mg. 8
	Trouvé	3 mg. 78

Perchlorate de l'Éthyl Diméthylaminométhyl Hydantoïne.

Dosage :

Pesée..... 0 gr. 366
Dosage..... 0 gr. 365

Picrate de l'Éthyl Diméthylaminométhyl Hydantoïne.

Point de fusion: 230°.

IV. — ÉTHYL DIÉTYLAMINOMÉTHYL HYDANTOINE

a) *Point de fusion*: 180-181°.
b) *Dosage:*

Pesée..... 0 gr. 182
Dosage { Direct..... 0 gr. 181
Trouvé..... 0 gr. 183

c) *Dosage de l'azote* :

Pesée..... 0 gr. 107
Azote { Théorique..... 2 mg. 10
Trouvé..... 2 mg. 06

Picrate de l'Éthyl Diéthylaminométhyl Hydantoïne.

Point de fusion : 214°-215°.

V. — PHÉNYL DIMÉTHYLAMINOMÉTHYL HYDANTOINE

Point de fusion : 350°-352°.
Dosage :

Pesée..... 0 gr. 127
Dosage { Direct..... 0 gr. 126
Retour..... 0 gr. 129

VI. — PHÉNYL DIÉTHYLAMINOMÉTHYL HYDANTOINE

Point de fusion : 355°-356°.
Dosage :

Pesée..... 0 gr. 143
Dosage { Direct..... 0 gr. 147
Retour..... 0 gr. 145

VII. — BENZOIL DIMÉTHYLAMINOMÉTHYL HYDANTOINE

a) *Point de fusion* : 235°.
b) *Dosage* :

Pesée..... 0 gr. 265
Dosage { Direct..... 0 gr. 289
Retour..... 0 gr. 266

c) *Dosage de l'azote*

	Pesée	0 gr. 115
Azote	Théorique	2 mg. 39
	Trouvé	2 mg. 36

Picrate de la Benzoïl Diéthylamino Hydantoïne.

Point de fusion : 215°-216°.

DEUXIÈME PARTIE

ALCOYLOXY-HYDANTOINES

A. — PRÉPARATION DES ALCOYLOXYCÉTONES

$$R^1 - O\text{-}CH^2 - CO - R_2$$

L'idée qui, de prime abord. se présentait à l'esprit pour obtenir de telles cétones était de faire régir, l'un sur l'autre, un alcoolate alcalin $R^1 - ONa$ et une chloracétone $ClCH^2 - CO - R_2$ en escomptant qu'ils donneraient :

$$R^1ONa + ClCH^2 - CO\text{-}R_2 \rightarrow ClNa + R_1 - O - CH^2 - CO - R_2$$

Mais en réalité, ces deux corps ne réagissent pas de la sorte ainsi que l'a montré Henry (65) ; il se fait un mélange assez complexe de produits dont aucun ne représente une alcoyloxycétone.

Dans l'impossibilité d'obtenir celle-ci de la sorte, nous avons eu recours aux alcoyloxynitriles $R^1 - O - CH^2 - CN$, auxquels nous avons appliqué la réaction de Blaise, comme l'ont fait jadis Béhal et Sommelet d'une part, D. Gauthier, d'autre part. Sous l'influence d'un organo-magnésien $RMgX$, et après hydrolyse, le groupement CN de la molécule primitive se trouve remplacé par COR_2.

Quant aux alcoyloxynitriles, ils s'obtiennent avantageusement par le procédé que D. Gauthier (66) a fait connaître et qui consiste à faire réagir un éther oxyde halogéné $R_1 - O - CH^2Cl$ sur le cyanure cuivreux.

$$R_1 - O - CH^2Cl + CuCN \rightarrow ClCu + R_1 - O - CH^2CN$$

Enfin, $R_1 - O - CH^2Cl$ lui-même résulte du traitement par ClH d'un mélange de l'alcool R_1OH et de formaldéhyde Henry (68) :

$$R_1OH + CH_2O + ClH \rightarrow H^2O + R_1OCH^2Cl$$

cas particulier de la réaction générale de Wurtz et Frappoli (68) qui s'exerce entre une aldéhyde quelconque, un alcool et le gaz chlorhydrique.

Par ce moyen, nous avons donc préparé les alcoyloxycétones suivantes devant nous servir de matières premières :

$CH^3 — O — CH^2 — CO — C^2H^5$
$C^2H^5 — O — CH^2 — CO — C^2H^5$
$C^2H^5 — O — CH^2 — CO — CH^2 — CH^2 — CH^3$
$CH^3 — O — CH^2 — CO — CH^2 — CH^2 — CH^2 — CH^3$

ce qui a nécessité, au préalable, les préparations :

1° Des bromures alcooliques :

C^2H^5Br,
$CH^3 — CH^2 — CH^2Br$,
$CH^3 — CH^2 — CH^2 — CH^2Br$;

2° Des éthers oxydes monochlorés :

$CH^3 — O — CH^2Cl$;
$C^2H^5 — O — CH^2Cl$;

3° Du cyanure cuivreux :

$Cu — CN$.

4° Des alcoyloxynitriles :

$C^2H^5 — O — CH^2CN$;
$CH^3 — O — CH^2 — CN$

Préparation des bromures C^3H^7Br et C^4H^9Br :

Nous avons utilisé le procédé qui, déjà, nous a permis d'obtenir C^2H^5Br avec un rendement très élevé et que nous avons décrit dans la première partie de cet exposé.

Les alcools C^3H^7OH et C^4H^9OH ont donc été soumis à l'action du BrH naissant produit par SO^4H^2 et BrK mis en présence.

C^3H^7Br :

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux nous introduisons :

Eau	135 cc.
BrK	180 gr.

puis après dissolution, nous ajoutons :

C^3H^7OH	72 gr.
SO^4H^2	100 cc.

Nous portons à l'ébullition pendant 2 heures. La masse brunit, ce qui prouve une destruction partielle de l'alcool. Nous distillons en recueillant sous l'eau. Nous décantons, puis lavons avec une solution étendue de CO^3K^2, nous séchons sur $CaCl^2$, puis distillons au Vigreux. Le bromure passe à 70° ; nous en obtenons 50 gr., le rendement est faible, il est de 33 % ; ceci provient, nous semble-t-il, de l'ébullition de 2 heures. Dans l'opération suivante relative à C^4H^9Br où nous avons évité de chauffer avant distillation, le rendement s'est trouvé bien meilleur.

A) Préparation de $CH^3 — CH^2 — CH^2 — CH^2Br$:

Nous mettons en contact, durant 24 heures :

Alcool butylique normal	74 gr.
SO^4H^2	147 gr.
BrK	178 gr.
Eau	100 cc.

Nous distillons ensuite en recueillant sous l'eau, nous décantons, lavons avec une solution de CO^3K^2, puis rectifions. Le produit passe à 100°, nous en obtenons 100 gr. ; le rendement est de 74 %, donc bien meilleur que celui du bromure de Propyle.

Préparation de $CH^3 — O — CH^2Cl$

Dans un ballon de 500 cc., nous mettons :

CH^3OH	45 cc. (1 molécule)
$(CH^2O)^3$	30 gr. (1 molécule)

Dans ce ballon maintenu dans une terrine pleine d'eau froide changée fréquemment, nous faisons arriver un courant de ClH gazeux, fourni par :

NaCl	160 gr.
SO^4H^2	200 cc.
H^2O	80 cc.

Le courant gazeux arrive bulle à bulle. Après deux heures environ, dans le ballon contenant de l'alcool méthylique et le trioxyméthylène deux couches se séparent, nous continuons à faire passer HCl jusqu'à complète saturation, ce que nous constatons par les abondantes fumées blanches qui sortent du ballon. Nous décantons alors dans une ampoule bien sèche de façon à éviter la décomposition du composé formé.

L'oxyde de méthyle chloré est recueilli dans un ballon bien sec et contenant P^2O^5 afin d'enlever toute trace d'eau.

Après 24 heures de contact, le produit est décanté, puis distillé. Il passe entre 56 et 59° et donne 35 gr. de chlorure rectifié, le rendement est de 43 %.

Préparation de $C^2H^5 — O — CH^2Cl$:

Nous opérons comme pour l'homologué méthoxy en substituant la solution commerciale de HCHO au trioxyméthylène :

Les quantités utilisées sont :

HCHO	100 cc.
Alcool	60 cc.

La réaction est bien plus complète en raison de la solubilité de HCHO qui, ainsi, entre mieux en réaction. Le produit distillé passe entre 80 et 85° avec un rendement de 53 %.

Préparation de CNCu :

Nous avons appliqué le mode opératoire de Jacquemin (68) 2 parties de sulfate Cu étant dissoutes dans 4 parties d'eau ; nous ajoutons, par portions, une solution concentrée de :

1 partie de cyanure de potassium.

Il se produit une vive élévation de température et dégagement du cyanogène, tandis que du cyanure cuivreux se précipite. Tout le cyanure introduit, nous chauffons pendant quelques instants à la température de l'ébullition, puis nous laissons refroidir complètement. Nous filtrons et lavons le précipité que nous séchons ensuite soigneusement dans une étuve à 120.

Préparation de CH^3-O-CH^2-CN :

Dans un ballon à fond rond et col court, surmonté d'un bon réfrigérant, nous introduisons :

CuCN..... 40 gr.

puis, d'un seul coup, nous ajoutons :

CH^3-O-CH^2Cl..... 35 gr.

Nous agitons vigoureusement, la masse devient rapidement brunâtre en même temps qu'elle prend une consistance boueuse ; la température croît très rapidement, le ballon devient très chaud en même temps que le contenu se boursoufle et bouillonne. Nous plongeons alors le ballon dans une terrine d'eau froide pour modérer la réaction. Celle-ci se ralentit rapidement et la masse devient mi-liquide. A ce moment, nous portons le ballon au bain d'huile à 180° et l'y maintenons 2 heures. Nous renversons alors le réfrigérant et, au bain d'huile, nous commençons la distillation. Quand celle-ci s'arrête, nous chauffons à feu nu, la masse intérieure noircit fortement, puis devient rouge sombre ; nous chauffons jusqu'à siccité.

Le distillat est ensuite rectifié au Vigreux où il distille entre 115 et 117° : nous obtenons 10 gr. de produit, ce qui nous donne un rendement de 30 %.

Préparation de $C^2H^5-O-CH^2-CN$:

Suivant la technique précédente, nous faisons réagir :

CuCN..... 40 gr.
$Cl-CH^2-O-C^2H^5$..... 40 gr.

Nous obtenons 26 gr. d'étoxyméthylnitrile distillant à 132°. Le rendement est de 70 %.

Préparation de $CH^3-O-CH^2-CO-C^2H^5$
Condensation du méthoxyméthylnitrile sur C^2H^5MgBr.

Sur l'organo-magnésien fourni par :

C^2H^5Br..... 23 cc.
Mg..... 5 gr. 50

Nous faisons réagir le :

Méthoxyméthylnitrile..... 10 gr.

La réaction est identique à celle décrite au chapitre des amino-hydantoïnes. Nous laissons en présence 12 heures environ, puis décomposons par SO^4H^2 à 25 %. La réaction est extrêmement violente et beaucoup d'éther se vaporise. Contrairement à ce que nous faisions précédemment, nous ne décantons pas la cétone, mais l'entraînons par un rapide courant de vapeur d'eau. Cette méthode réussit parfaitement et nous permet d'obtenir un produit absolument incolore. Ce dernier, redistillé au Vigreux, passe entre 130° et 131° et nous en obtenons 10 gr., soit un rendement de 60 %.

Préparation de $C^2H^5 — O — CH^2 — CO — C^2H^5$.

Sur l'éthoxyméthylnitrile précédent, nous faisons réagir : C^2H^5MgBr dans les proportions suivantes :

Mg..... 12 gr.
C^2H^5Br..... 55 gr.
$C^2H^5 — O — CH^2CN$..... 26 gr.

Lorsque la réaction est terminée, nous décomposons par SO^4H^2 à 25 %.

La cétone rectifiée au Vigreux passe à 145° et nous fournit, avec un rendement de 56 %, 20 gr. de produit pur.

Préparation de $C^2H^5 — O — CH^2CO — C^3H^7$ (*n*).

Du bromure de propyl précédent, nous faisons l'organo-magnésien.

$CH^3 — CH^2 — CH^2Br$..... 43 gr. 40
Mg..... 9 gr.

Sur lequel nous faisons réagir :

$C^2H^5 — O — CH^2CN$..... 13 gr.

La réaction terminée, nous décomposons par SO^4H^2 à 25 %, puis après entraînement à la vapeur d'eau, nous rectifions au Vigreux. La cétone passe à 160° et nous en obtenons 12 gr.

Préparation de $CH^3 — O — CH^2 CO — C^4H^9$ *(n).*

Le bromure de butyle précédent est utilisé pour obtenir l'organo-magnésien.

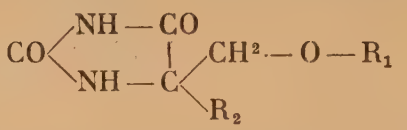
Mg	13 gr.
Bromure de Butyle	79 gr.

Sur lequel nous faisons réagir :

$CH^3O — CH^2 — CO$	24 gr.

La condensation terminée, nous décomposons le corps par SO^4H^2 à 25 %, puis entraînons la cétone par la vapeur d'eau : nous décantons, séchons et rectifions ; nous obtenons 17 gr. de cétone distillant à 170°.

B. — SYNTHÈSE DES ALCOYLOXYHYDANTOINES

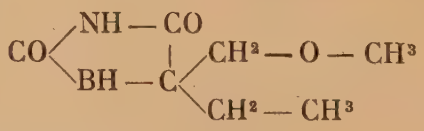


C'est en appliquant aux cétones précédentes

$$R_1 — O — CH^2 — COR_2$$

le traitement qui nous a permis de passer des amino-cétones aux amino-hydantoïnes que nous avons obtenu ces alcoyloxyhydantoïnes. Le mode opératoire est tout pareil : chauffage du mélange de Zélinsky avec du carbonate d'ammonium. D'une façon générale le résultat est meilleur, les rendements en hydantoïnes substitués étant plus élevés.

Préparation de : l'Ethyl 4 Méthoxyméthyl 4 Hydantoïne



Nous faisons agir sur 5 gr. de cétone :

KCN	3 gr. 50
$ClNH^4$	2 gr. 30
Eau	100 cc.

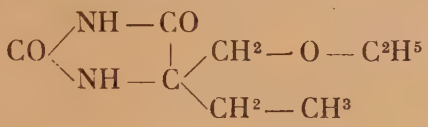
puis nous portons au bain-marie à 60°, après addition de :

CO^3Am^2..... 20 gr.

Nous chauffons environ 7 heures en ajoutant, de temps à autre du carbonate de NH^3. Aucun précipité ne se forme, nous évaporons alors à sec à 100°, puis reprenons le résidu par de l'alcool absolu bouillant, nous traitons 3 fois avec chaque fois 10 cc. d'alcool, en fin de traitement, nous avons un résidu uniquement formé de KCl. L'alcool, par évaporation, laisse déposer un produit bien cristallisé. Celui-ci est dissous à chaud dans de l'alcool à 1/3 qui, par refroidissement, donne de très cristaux; nous décantons, séchons à l'étuve et abandonnons le liquide à évaporation lente, nous obtenons ainsi une seconde cristallisation qui après séchée à l'étuve, est jointe à la première.

Nous obtenons 6 gr. 20 de produit, ce qui correspond à 74 % du rendement théorique.

Préparation de : l'Ethyl 4 Ethoxyméthyl 4 Hydantoïne



Nous avons opéré avec :

Ethoxybutanone.....	20 gr.
CNK.....	11 gr. 5
$ClNH^4$.....	9 gr. 2

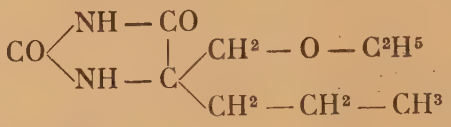
puis nous portons à 60° après addition de :

$CO^3(NH^4)^2$..... 15 gr.

Nous chauffons longuement, puis évaporons au bain-marie bouillant. Le résidu est traité par l'alcool absolu chaud; par évaporation, nous obtenons l'hydantoïne brute qui est purifiée par cristallisation lente dans l'alcool à 25 %.

Nous obtenons 18 gr. 5 de produit, ce qui correspond à 60 %, du rendement théorique.

Préparation de : la Propyl 4 Ethoxyméthyl 4 Hydantoïne



Nous avons fait réagir :

Ethoxypentanone	12 gr.
KCN	6 gr. 50
$ClNH^4$	5 gr. 35

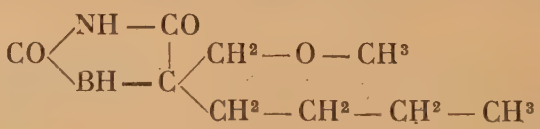
puis nous portons à 60° après addition de :

CO^3Am^2	12 gr.

Le chauffage dure 6 heures durant lesquelles nous ajoutons, de temps à autre, quelques grammes de CO^3Am^2. Nous évaporons, reprenons par l'alcool chaud puis après évaporation du solvant, faisons cristalliser dans de l'alcool à 25 %.

Nous obtenons 12 gr. 7 de produit, ce qui correspond à 71 % du rendement théorique.

Préparation de : la Butyl 4 Méthoxyméthyl 4 Hydantoïne



Nous avons fait réagir :

Méthoxyhexanone	17 gr.
KCN	9 gr. 10
$ClNH^4$	7 gr.

puis, suivant la technique habituelle, nous chauffons avec CO^3Am^2. Ici non plus aucune cristallisation n'apparaît ; nous évaporons à sec, reprenons par l'alcool bouillant, évaporons le solvant et purifions par cristallisation dans l'alcool à 25 %.

Nous obtenons 15 gr. 40 de produit, ce qui correspond à 59 % du rendement théorique.

C. — ANALYSES CARACTÉRISTIQUES

Ces corps une fois préparés, nous nous sommes appliqués à les doser. Mais ici, une difficulté surgissait du fait, que dans leur molécule, nous ne trouvions aucune fonction susceptible d'un dosage direct et rapide ; aussi, pour justifier la composition de ces corps, en avons-nous déterminé le poids moléculaire par cryoscopie dans l'acide acétique. Ce solvant a été choisi en raison de son point de cristallisation relativement élevé, 16°68 et aussi parce que nos corps n'entraient pas en combinaison avec les acides. En outre, nous avons dosé l'azote de leur molécule sous forme de NH^3 en appliquant la méthode utilisée pour les amino-hydantoïnes.

Dosage de la Méthoxy Méthyl Ethyl 4 Hydantoïne.

1. — *Point de fusion* : 160°-161°.
2. — *Poids moléculaire* :

	Acide acétique	30 gr.
	Corps	2 gr. 03
	Abaissement cryoscopique	0°015
P. M.	Réel	172
	Trouvé	176

3. — *Dosage de l'azote* :

	Pesée	0 gr. 187
Azote	Théorique	3 mg. 04
	Trouvé	2 mg. 97

Dosage de l'Éthyl 4 Étoxyméthyl 4 Hydantoïne.

1. — *Point de fusion* : 144°-145°.
2. — *Poids moléculaire* :

	Acide acétique	30 gr.
	Corps	2 gr. 815
	Abaissement cryoscopique	0°02
P. M.	Réel	186
	Trouvé	183

5. — *Dosage de l'azote* :

	Pesée	0 gr. 200
Azote	Théorique	3 mg. 01
	Trouvé	3 mg. 07

Dosage de la Propyl 4 Éthoxyméthyl 4 Hydantoïne.

1. — *Point de fusion* : 163°-164°.
2. — *Poids moléculaire* :

	Acide acétique	30 gr.
	Corps	1 gr. 563
	Abaissement crysocopique	0°01
P. M.	Réel	200
	Trouvé	203

3. — *Dosage de l'azote* :

	Pesée	0 gr. 218
Azote	Théorique	3 mg. 05
	Trouvé	3 mg. 12

Dosage de la Butyl 4 Méthoxyméthyl 4 Hydantoïne.

1. — *Point de fusion* : 165°-166°.
2. — *Poids moléculaire* :

	Acide acétique	30 gr.
	Corps	2 gr. 839
	Abaissement cryoscopique	0°018
P. M.	Réel	200
	Trouvé	205

3. — *Dosage de l'azote* :

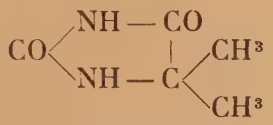
	Pesée	0 gr. 1532
Azote	Théorique	2 mg. 14
	Trouvé	2 mg. 10

CONCLUSION

Les recherches dont nous venons d'exposer les résultats ont commencé par nous faire reconnaître qu'on pouvait, par un moyen très simple, inspiré par les travaux de Bucherer, transformer une cétone ordinaire, telle la diméthylcétone

$$CH^3 - CO - CH^3,$$

en une hydantoïne 4,4 Disubstituée :



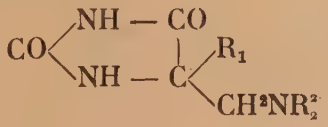
et cela avec d'excellents rendements.

Ce moyen consiste, non pas à traiter par du gaz CO^2 un amino-nitrile préalablement isolé, suivant le procédé de Bucherer, mais à faire réagir à température peu élevée du carbonate d'ammonium (dont la dissociation si aisée fournit CO^2) sur l'amino-nitrile en formation quand la cétone est mise en présence d'un cyanure alcalin et d'un sel ammoniacal.

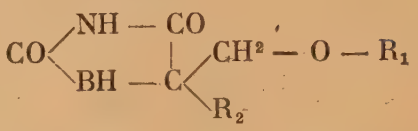
Dès lors, tout en cherchant à généraliser notre mode opératoire, nous nous sommes proposé de l'appliquer, d'une part aux amino-cétones $R^1 - CO - CH^2 - NR^2_2$, d'autre part, aux alcoyloxy-cétones $R^1 - O - CH^2 - CO - R_2$ en vue d'obtenir des hydantoïnes substituées de types nouveaux et dont les propriétés pourraient être intéressantes du côté pharmacodynamique.

Effectivement, nous avons réussi à obtenir de la sorte deux séries de composés, dont nous n'avons trouvé aucun représentant dans la littérature chimique, savoir :

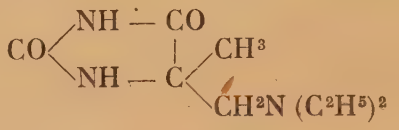
Les amino-hydantoïnes :



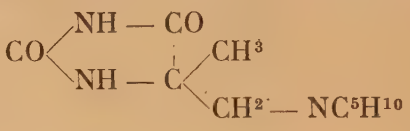
Et les Alcoyloxy-hydantoïnes :



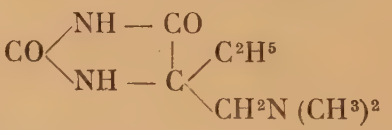
Ceux de la première partie que nous avons préparés sont :
Le Méthyl 4 Diéthylaminométhyl 4 hydantoïne :



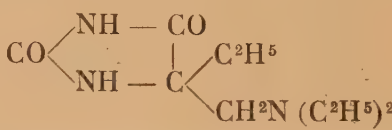
La Méthyl 4 Pipéridylaminométhyl 4 hydantoïne :



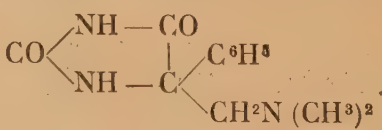
L'Ethyl 4 Diméthylaminométhyl 4 hydantoïne :



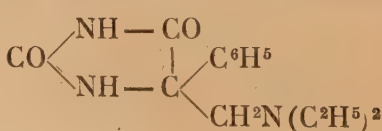
L'Ethyl 4 Diéthylaminométhyl 4 hydantoïne :



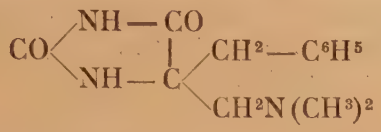
La Phényl 4 Diméthylaminométhyl 4 hydantoïne :



La Phényl 4 Diéthylaminométhyl 4 hydantoïne :



La Benzyl 4 Diméthylaminométhyl 4 hydantoïne :

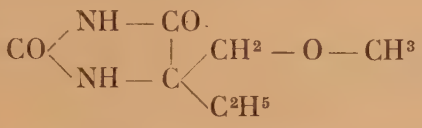


Tous ces composés sont des corps fort bien cristallisés dont nous avons déterminé le point de fusion, et pour chacun d'eux, nous avons effectué un dosage d'azote. Leur caractère basique nous a permis de justifier leur constitution par un tirage alcalimétique. Parmi les sels qu'ils sont susceptibles de former, nous avons plus spécialement préparé les picrates et les perchlorates.

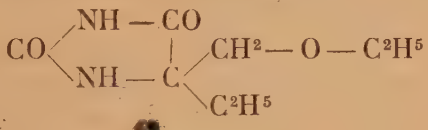
Le dosage du chlore dans ces derniers confirme les résultats fournis par l'alcalimétrie.

Les Alcoyloxy-hydantoïnes préparés dans la deuxième série sont :

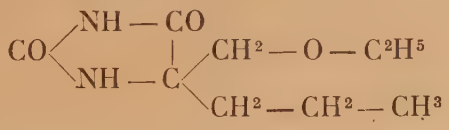
L'Ethyl 4 Méthoxyméthyl 4 hydantoïne :



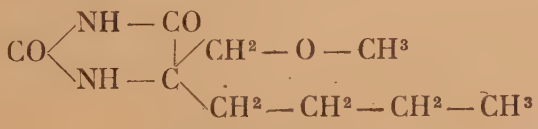
L'Ethyl 4 Ethoxyméthyl 4 hydantoïne :



Le Propyl 4 Ethoxyméthyl 4 hydantoïne :



La Butyl 4 Méthoxyméthyl 4 hydantoïne :



composés tous bien cristallisés, eux aussi, et dont nous avons déterminé le point de fusion.

La détermination du poids moléculaire par cryoscopie et le dosage de l'azote ont justifié leur constitution.

En outre, l'obtention de toutes ces hydantoïnes substituées nous a conduit à préparer nous-mêmes la plupart des matières premières nécessaires à leur synthèse et notamment :

Les amino-nitriles $\begin{cases} CN-CH^2-N(C^2H^5)^2 \\ CN-CH^2-N(CH^3)^2 \end{cases}$

Les amino-cétones $\begin{cases} CH^3-CO-CH^2-N(C^2H^5)^2 \\ CH^3-CO-CH^2-NC^5H^{10} \\ C^2H^5-CO-CH^2-N(CH^3)^2 \\ C^2H^5-CO-CH^2-N(C^2H^5)^2 \\ C^6H^5-CO-CH^2-N(CH^3)^2 \\ C^6H^5-CO-CH^2-N(C^2H^5)^2 \\ C^6H^5-CH^2-CO-CH^2-N(CH^3)^2 \end{cases}$

Les alcoyloxynitriles $\begin{cases} CH^3-O-CH^2-CN \\ C^2H^5-O-CH^2-CN \end{cases}$

Les alcoyloxycétones $\begin{cases} CH^3-O-CH^2-CO-C^2H^5 \\ C^2H^5-O-CH^2-CO-C^2H^5 \\ C^2H^5-O-CH^2-CO-CH^2-CH^2-CH^3 \\ CH^3-O-CH^2-CO-CH^2-CH^2-CH^2-CH^3 \end{cases}$

L'étude chimique de nos amino-hydantoïnes ou alcoyloxy-hydantoïnes eut été très heureusement complétée par celle de leurs propriétés pharmacodynamiques qui, croyons-nous, doivent présenter un réel intérêt. Les conditions difficiles dans lesquelles nous nous sommes trouvé pour effectuer ce travail et le manque total au Laboratoire, d'animaux pouvant se prêter aux essais physiologiques ne nous ont pas permis, jusqu'à présent, de poursuivre nos recherches en ce sens.

Vu, Clermont-Ferrand, le 13 juin 1945.
Le Président du Jury,
Y. VOLMAR.

Vu et approuvé :
Clermont-Ferrand, le 13 juin 1945.
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer :
Clermont-Ferrand, le 14 juin 1945.
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
Pour le Recteur,
le Vice-Président du Conseil de l'Université,
A. FORSTER.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bouveault. — Dict. Wurtz, 2e sup., t. 1, p. 1.048.
2. Wahl. — Dict. Wurtz, 2e sup., t. 1, p. 190.
3. Strecker et Rheinecke. — *An. Der. Chem. und. Pharm.*, t. 131, p. 119 ; *Bull. Soc. Chem.*, 1865, t. 3, p. 304.
4. Rheinecke. — *An. der. Chem. et de Pharm.*, t. 134, p. 219 ; *Bull. Soc. Chim.*, (1866), t. 5, p. 304.
5. Bayer. — *An. der. Chem. und. Pharm.*, t. 136, p. 278 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1866, t. 6, p. 147.
6. Heintz. — *Bull. Soc. Chim.*, 1865, t. 4, p. 151.
7. Baumann et Hopeseyler. — *D. Ch. G.*, t. 7, p. 37.
8. Griss. — *D. Ch. G.*, t. 2, p. 106.
9. Wislicenus. — *An. Chem.*, t. 165, p. 103.
10. Harris et Weiss. — *D. Ch. G.*, t. 33, p. 3.418 (1900).
11. Herzog. — *An. Der. Chem. und. Pharm.*, t. 136, p. 278 ; *Bull. Soc. Chim.* (1866), t. 6, p. 146, nouvelle série.
12. Urech. — *An. Chem.*, t. 164, p. 267.
13. Heintz. — *An. Chem.*, t. 169, p. 128.
14. Mentschoukine. — *An. Chem.*, t. 153, p. 105.
15. Pinner et Spilker. — *D. Ch. G.*, t. 22, p. 685.
16. Pinner et Lifschutz. — *D. Ch. G.*, t. 21, p. 2.320.
17. Baeyer. — *An. Chem. und. Pharm.*, t. 118, p. 178.
18. Baeyer. — *An. Chem. und. Pharm.* (1861), t. 119, p. 126.
19. Schulze et Barbier. — *D. Ch. G.*, t. 14, p. 1834.
20. Anschutz. — *D. Ch. G.*, t. 254, p. 258 ; *Bull. Soc. Chim.* (1890), t. 4, p. 54.
21. Lamirand et Pariselle. — *Chim. Org.*, édit. Masson (1832), p. 354.
22. Pinner. — *D. Ch. G.*, t. 21, p. 2.320.
23. Pinner et Lifschutz. — *D. Ch. G.*, t. 20, p. 2.351.
24. Grimaux. — *Bull. Soc. Chim.*, t. 49, p. 739.

25. Errera. — *Gaz. Chem. Ital.*, t. 25, p. 191 ; *Bull. Soc. Chim.*, t. 16, p. 1.256.
26. Read. — *C. R.* (1923), t. 9, p. 743 ; *An. Chem. Soc.* (1922), t. 44, p. 1.746.
27. Bucherer et Steiner. — *J. Prakt. Chem.* (1934), t. 140, p. 291.
28. Bucherer et Leib. — *J. Prakt. Chem.* (1934), t. 141, p. 5.
29. Tiemann. — *D. Ch. G.* (1880), t. 13, p. 382.
30. Menye. — *J. An. Chem, Soc.* (1934). t. 56, p. 2.197.
31. Zelinsky Stadnikow. — *D. Ch. G.* (1906), t. 39, p. 1.722 ; *D. Ch. G.* (1908). t, 41, p. 2.061.
32. Slotte Behnish, Zyska. — *D. Ch. G.* (1934), t. 67, p, 1.930.
33. Vladesco. — *Bull. Soc. Chim.* (1891), t. 6, p. 407.
34. Van Reymenant (R.). — *Ter. Ch. P. B.* (1901), t. 20, p. 2.742 ; *Bull. Soc. Chim.* (1901), t. 25, p. 972.
35. Fritsch, — *Leib An. C. R.*, t. 271, p. 311.
36. Holshorn. — *D. Ch. G.* (1904), p. 2.474.
37. Kling. — *Bull. Soc Chim.* (1905), t. 33, p. 324.
38. Henry. — *Chem. Zenthanblatt* (1900), t. 1, p. 1.123.
39. Richard. — Thèse S. C. Nancy (1936), p. 11.
40. Klages — *Journ. Prk. Chem.* (1902), t. 65, p. 188.
41. Klages et Margolinsky. — *D. Ch. G.* (1903), t. 36, p. 4.188.
42. Warnnis et Sachs. — *D. Ch. G.* (1904), t. 37, p. 2.636.
43. Barrière. — Thèse Doct. Etat. Strasbourg, 1944.
44. Bucherer. — *D. Ch. G.* (1904), t. 37, p. 2.822.
45. Knoevenagel. — *D. Ch. G.* (1904), t. 37, p. 4.073.
46. Blaise. — *C. R.* (1901), t. 132, p. 40 ; *C. R.* (1901), t. 133, p. 1.217.
47. Gauthier (D.). — *C. R.* (1911), t. 152, p. 1.100.
48. Beal et Sommelet. — *C. R.* (1904), t. 138, p. 91.
49. Gauthier (D.). — *An. Chim.* (1909), t. 16, p. 289.
50. Bbuylants. — *Bull. Ac. Soc. Belg.* (1924), t. 10, p.126 ; (1925) t. 11, p. 261.
51. Stevens. — *J. Chem. Soc.* (1931), p. 2568.
52. Thomson et Stevens. — *Chem. Soc.* (1932), p. 2.607.
53. Grignard. — *C. R.* (1900), t. 130, p. 1.322.
54. Kjeldahl, — *Z. Annal. Chem.*, t. 22, p. 366 (1883).
54 *bis* Kjeldahl, Sorrensen et Petersen. — *Z. P. C. T.* (1903), t. 39, p. 513.
55. Rivière et Bailbache. — *Bull. Soc. Chim.* (1896), t. 15, p. 808.

56. Wilfarth. — *Chem. Centralbl.* (1855), t. 16, p. 17 et 113.

56 *bis* Soborowski. — *An. Chim. Anal. et Chim. Appl.* (1922), t. 4, p. 266.

57. Kurschner et Scharrer. — *Z. Anal. Chem.* (1926), t. 68, p. 1.

58. Ling et Price. — *Soc. Chem. Ind.* (1922), t. 41, p. 149.

59. Gunning. — *Z. Anal. Chem.*, 1899, t. 28, p. 1888.

60. Sisley. — *Butl. Soc. Chem.*, 1899, t. 21, p. 708.

61. Moreau-Talon. — *Bull. Soc. Chim.* (1918), t. 23, p. 308.

62. Arnaud et Weydemeyer. — *Z. Anal. Chem.* (1891), t. 31, p. 525.

63. Fleury et Levaltier. — *J. Pharm. Chim.* (1924), t. 29, p. 137; (1924), t. 30, p. 265.

64. Sisley et David. — *Bull. Soc. Chim.* (1929), t. 45, p. 312.

65. Henry. — *D. Ch. G.* ((1873), t. 5, p. 965.

66. Gauthier (D.). — *C. R.* (1906), t. 143, p. 831.

67. Henry. — *Bull. Ac. Ro Belgique*, 3e série, t. XXV, p. 439.

68. Wurtz et Frappoli. — *An. Chem. Phys.*, 3e série, t. LVI, p. 144.

106. — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 12-1945